

El por qué de **ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA**

La AAOMM es una sociedad sin sede fija que durante veintidós años ha marchado por Argentina transmitiendo los conocimientos de osteología, de boca en boca, en charlas científicas y no protocolares, mediante reuniones de camaradería, generando inquietudes y motivaciones a su paso. Como en las poblaciones nómades ese intercambio se ha transmitido en forma oral. La escritura surge con los asentamientos poblacionales, con la tranquilidad para la observación y la reflexión, con la complejidad de las organizaciones. La AAOMM se ha desarrollado, la osteología se ha expandido, la constancia escrita se hace necesaria.

Durante años, fragmentos de esa historia han quedado plasmados en los libros de resúmenes, cuadernillos de divulgación, artículos publicados en revistas nacionales e internacionales, sin tener AAOMM para sí los trabajos de nuestros colegas. No es difícil realizar esta tarea pues la asociación está conformada por profesionales escritores de ideas y observaciones. La propuesta es re-dirigir el esfuerzo hacia la asociación, complementar la trasmisión oral e iniciar el camino de la escritura, de los datos consignados.

Por otra parte, en los tiempos postmodernos la globalización conspira contra la idiosincrasia de los grupos humanos y sus particularidades. AAOMM merece reflexionar en su interior los problemas de la osteología argentina, tanto básicos como clínicos. **Actualizaciones en Osteología** ofrece este espacio que consolida nuestra identidad y permite cohesionarnos.

La idea de crear una publicación científica para difundir la producción de los asociados fue, desde el inicio de su gestión, un anhelo de la actual Comisión Directiva de la AAOMM. Se plantearon las lógicas dudas (por el costo del proyecto en primer lugar, y también acerca de la posibilidad de mantener un flujo de colaboraciones que permita la aparición de por lo menos tres números anuales...). Está por otra parte la circunstancia de que un órgano de difusión de investigaciones clínicas y básicas que recién se inicia no tiene asegurada su indización internacional, la que se logra sólo después de un tiempo de aparición regular y cumpliendo ciertas normas básicas de calidad editorial; como es lógico, los investigadores pretenden mostrar sus hallazgos en revistas con cierto impacto y reconocimiento en la comunidad científica...

Pero el entusiasmo y la convicción de que era necesario concretar el proyecto vencieron las dudas; se consiguió apoyo financiero y, lo más importante, muchos autores accedieron a preparar artículos para el número inaugural, que es éste que Ud., estimado lector, tiene en sus manos. Queda por delante una ardua tarea, pero confiamos en el apoyo de todos los asociados y de otros potenciales autores que, desde el país y desde el exterior, quieran colaborar con el Cuerpo Editorial para hacer, poco a poco, pero sin pausa, que **Actualizaciones en Osteología** sea una revista seria y valorada por quienes se dedican al estudio del metabolismo mineral y de las patologías médicas del hueso.

Estimado lector, lo invitamos a enviar sus investigaciones originales, a reflexionar sobre temas de osteología necesarios, a presentar su casuística o aquellos casos clínicos difíciles y extraordinarios, a criticar el rumbo editorial en el espacio de cartas de lectores, en una palabra, a participar. La rutina abrumba, el intercambio enriquece.

Luisa Plantalech Presidenta de la AAOMM

Ariel Sánchez Director de Actualizaciones en Osteología

Actualizaciones en Osteología Vol. 1 (N° inaugural): 5-6, 2005.

EDITORIAL

Las paradojas de la Vitamina D

Una de las paradojas de la vitamina D es que a pesar de su innegable utilidad en preservar la salud esquelética, al no poder patentarse no atrae las inversiones necesarias para acelerar las investigaciones y aclarar los interrogantes que puedan surgir respecto a su mejor utilización.

Este número inicial de **Actualizaciones en Osteología** ha tenido la plausible iniciativa de dedicarse al tema de vitamina D, aportando conocimientos útiles para los médicos que tienen a su cargo pacientes con enfermedades óseas y enfatizando además la importancia del tema.

En primer lugar está descrito en detalle, a lo largo de tres artículos, el estado de vitamina D de la población de nuestro país, incluyendo estudios efectuados en el norte, en el centro y en el sur del territorio. Estos estudios han mostrado claramente que, si bien la deficiencia o insuficiencia de vitamina D es mayor en la población adulta que habita el sur del país, de ninguna manera están exentas de esa posibilidad los adultos que habitan la zona norte.

En síntesis, en las diferentes regiones del país se observó una alta incidencia (52 a 85%) de niveles de insuficiencia de 25(OH)D (inferiores a 20ng/ml) y solamente entre 2 y 17% de la población tenían niveles deseables del 25(OH)D (superiores a 30ng/ml).

En un estudio efectuado en la ciudad de Buenos Aires se observó que los hombres tenían niveles levemente superiores al de las mujeres y que dichos niveles estaban en relación al número de horas al aire libre y a la ingesta de alimentos ricos en vitamina D. Como estos

alimentos pueden ser de precio relativamente elevado, la población de menor nivel económico tenía con mayor frecuencia insuficiencia de vitamina D.

¿Cuál es la consecuencia de la deficiencia o insuficiencia de vitamina D? Un artículo revé claramente la relación que hay entre niveles bajos de 25(OH)D y la incidencia de fracturas de cadera. Asimismo se revisa el efecto terapéutico de la vitamina D en la prevención de las fracturas de cadera. Esta revisión indica que aquellos estudios en los que se administraron dosis adecuadas, más de 800 ó 1.000 UI/día, fueron eficaces en prevenir hasta 1/3 de fracturas de cadera. Al contrario, en un estudio en el que se emplearon dosis sumamente bajas, de 400 UI/día, no se observó ningún efecto preventivo.

Otros artículos aportan conocimientos sobre el efecto intrínseco de la vitamina D sobre la absorción de calcio y los problemas metodológicos en medir adecuadamente el nivel de 25(OH)D en plasma, que es el mejor indicador del estado de vitamina D del organismo.

Aunque menos conocido, el déficit de vitamina D puede aumentar el riesgo de sufrir enfermedades autoinmunes, hipertensión arterial y algunos tipos de tumores como el cáncer de próstata, de mama y de colon.

Algunos interrogantes planteados con anterioridad han sido aclarados. Por ejemplo la administración de vitamina D₃ produce niveles de 25(OH)D que son alrededor de un 30% más elevados que los obtenidos con igual dosis de vitamina D₂. Otros permanecen sin develar. Por ejemplo, muchos de los suplementos orales de calcio disponibles en nuestro medio contienen distintas dosis de vitamina D, pero ningún estudio ha aclarado si esa vitamina D es efectiva para aumentar los niveles séricos de 25(OH)D. También puede decirse que existe consenso en que los niveles deseables de vitamina D para mantener la salud ósea en el adulto deben estar por encima de los 30 ng/ml. Como consecuencia lógica de los estudios publicados en este número de **Actualizaciones en Osteología**, surge que es

sumamente útil valorar el nivel de 25(OH)D en cualquier paciente que tiene una masa ósea baja y que va a iniciar un tratamiento “curativo” de su patología ósea. En la actualidad los numerosos estudios multicéntricos que evalúan la eficacia de distintas drogas en el tratamiento de la osteoporosis, exigen que el paciente tenga un nivel de 25(OH)D por encima de 20 ng/ml para ser incluidos en los protocolos. ¿A qué se debe esta exigencia? A que si se incluyeran estos pacientes, una parte del aumento de la masa ósea que puede atribuirse al fármaco en estudio podría en realidad deberse solamente a la corrección del déficit de vitamina D durante las etapas iniciales del estudio.

Finalmente, ¿cuál es el esquema más adecuado de administrar vitamina D a los pacientes que deben efectuar tratamiento por una osteoporosis diagnosticada? La dosis mínima debe estar en alrededor de 1.000 unidades de vitamina D₂ u 800 unidades de vitamina D₃. Sin embargo no es seguro que estos niveles puedan corregir el déficit, por lo menos durante los primeros meses o un año de tratamiento. ¿Deben estos pacientes recibir dosis mucho mayores para corregir el déficit y después disminuir a una dosis de mantenimiento? Observaciones efectuadas en nuestro laboratorio indican que la administración diaria de 5.000-10.000 UI de vitamina D₂ produjo niveles adecuados en la mayoría de los pacientes estudiados a los 3 meses de iniciado el tratamiento, sin efectos secundarios. Estudios de este tipo –que son sumamente útiles–, tienen una enorme dificultad de publicarse, dada la evidente homogeneidad de los expertos en el tema para rechazar todos los estudios que no siguen las pautas ya sancionadas. Ésta, creo, es otra paradoja de la vitamina D.

DR. CARLOS MAUTALEN
Director del Centro de Osteopatías Médicas,
Buenos Aires.

RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y FRACTURAS DE CADERA

DIANA C. GONZÁLEZ*

Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires

Resumen

Varios estudios han asociado la disminución de los niveles de vitamina D, hallazgo frecuente en el anciano, con aumento en el riesgo de fracturas osteoporóticas. Niveles disminuidos de vitamina D promueven una disminución de la calcemia y aumento de la parathormona, llevando a un incremento del remodelamiento óseo y disminución de la masa ósea, ambos factores de riesgo de fracturas osteoporóticas. Por el contrario la suplementación con vitamina D y calcio ha demostrado ser eficaz en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Así lo han observado Chapuy y col. (1992) y Dawson-Hughes y col. (1997) en destacados trabajos en los cuales, con el aporte de vitamina D (800 IU y 700 UI diarias respectivamente) y calcio se redujeron significativamente el número de fracturas de cadera y el número de fracturas no vertebrales en una población añosa. Sin embargo, este efecto protector no fue encontrado por Lips y col. (1996) en un estudio, aleatorizado y controlado con placebo como los anteriores, pero utilizando menor dosis de vitamina D sin aporte de calcio extra. Cabe entonces formularse la pregunta sobre si el efecto positivo es atribuible a la combinación de calcio y vitamina D o sólo a uno de los dos nutrientes. Administrando sólo vitamina D, en dosis de 400 UI, Meyer y col. (2002) no encontraron un efecto preventivo sobre las fracturas osteoporóticas. Por el contrario, los resultados de Trivedi y col. (2003) muestran que la suplementación con 100.000 UI de vitamina D cada cuatro meses durante 5 años reduce la incidencia de fracturas en hombres y mujeres mayores de 65 años. Es posible que el fracaso o el éxito en lograr una reducción en la tasa de fracturas se encuentre asociado a la dosis de vitamina D utilizada. En los trabajos de Trivedi, Chapuy y Dawson-Hughes las dosis de vitamina D fueron de similar magnitud entre sí y mayores que las usadas en los estudios en los cuales no se encontraron efectos positivos. El efecto protector de la vitamina D sobre las fracturas de cadera se atribuye a que mejora la densidad ósea y disminuye el remodelamiento óseo. Una explicación alternativa podría ser, además, que la vitamina D afecta directamente a factores relacionados con las caídas, como por ejemplo la fuerza muscular.

Palabras clave: vitamina D; calcio; osteoporosis; fracturas; prevención; riesgo

* Dirección postal: José E. Uriburu 1267, (1114) Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: dianabertini@fibertel.com.ar

Abstract

THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D AND HIP FRACTURE

Low levels of vitamin D are a frequent finding in old people, and several studies have linked this diminution of vitamin D, with an increase in osteoporotic fractures. Vitamin D insufficiency promotes serum calcium decrease, secondary hyperparathyroidism, high bone remodeling and low bone mass, increasing the risk of fractures. On the contrary, Chapuy et al. (1992) and Dawson-Hughes et al. (1997) in remarkable studies have observed that the supplementation with 800 IU/day or 700 IU/day of vitamin D and calcium, significantly decreases the number of hip fractures in an old population. Nevertheless, this protective effect was not found by Lips et al. (1996) in another randomized, placebo-controlled study using 400 IU/day, which is a lower dose of vitamin D than the one used in the studies mentioned above, and without calcium supplementation. So, the question is whether the positive effects found in the populations treated with calcium and vitamin D were due to the combination of both or just one of the two nutrients. Providing only vitamin D, at a dose of 400 IU/day, Meyer et al. (2002) did not find any preventive effect of osteoporotic fractures. On the contrary, the results provided by Trivedi et al. (2003) showed that a supplement of 100,000 IU of vitamin D every 4 months during 5 years, decreased the incidence of fractures in men and women over 65 years of age. Failure to demonstrate a reduction in the rate of fractures may be related to the dose of vitamin D used, since Chapuy, Dawson-Hughes and Trivedi used higher doses than Lips and Meyer. The protective effect of vitamin D on the occurrence of hip fractures is probably due to both the improvement in bone mineral density and the diminution in the bone remodeling. An alternative explanation could be that vitamin D also affects directly factors related to the falls, such as muscle strength.

Key words: vitamin D; calcium; osteoporosis; fractures; prevention; risk

Los niveles de vitamina D frecuentemente se encuentran disminuídos en la población añosa.¹ Múltiples razones explicarían esta disminución:

- Insuficiente exposición al sol
- Insuficiente ingesta dietaria de vitamina D
- Disminución de la activación de vitamina D en piel y riñones
- Disminución de la sensibilidad de órganos blanco
- Menor concentración de receptores de vitamina D en el epitelio intestinal

La disminución de la actividad de la vitamina D que se produce con la edad promovería una disminución de la calcemia y aumento de los niveles de parathormona llevando a un incremento del remodelamiento óseo y disminución de la masa ósea.^{2, 3} Es sabido que ambas circunstancias aumentan el riesgo de fracturas.⁴

En este sentido es bastante claro el trabajo de Le Boff y col.⁵ quienes estudian niveles de vitamina D en 30 mujeres internadas por haber sufrido fractura de cadera y los comparan con los hallados en 68 mujeres internadas para reemplazo quirúrgico de cadera por otras causas, no por fractura osteoporótica. Los resultados mostraron que 50% de las mujeres con fractura de cadera tenían déficit de vitamina D, es decir niveles menores a 12 ng/ml, 37% tenían aumento de los niveles de parathormona, y 81% valores de calciuria por debajo de la media.

El aumento de PTH secundario a la disminución del calcio sérico y al déficit de vitamina D conduce a pérdida ósea y aumento de los marcadores de resorción. La presencia de hiperparatiroidismo secundario en poblaciones de avanzada edad ha sido ampliamente observada especialmente en los fracturados de cadera, enfatizando su rol en la patogénesis de la osteoporosis.³

En este escenario, cabe preguntarse entonces qué cambios puede producir la suplementación de vitamina D en la población añosa.

Vitamina D, masa ósea y fracturas

Ooms y col.⁶ reportaron que cuando se administraron 400 UI diarias de vitamina D a mujeres de 80 años de edad promedio, la densidad mineral ósea del cuello femoral aumentó poco más del 1,5% al año y se mantuvo al segundo año. Por lo tanto, adecuados suplementos de vitamina D serían capaces de revertir la pérdida ósea, pero ¿serían eficaces también para prevenir las fracturas? Seis trabajos publicados entre los años 1992 y 2003 intentaron responder esta pregunta. Los diseños de estos estudios (número y edad de la población estudiada, dosis y duración del tratamiento) se presentan en la Tabla 1 y sus resultados se resumen a continuación.

TABLA 1: Estudios que evaluaron la incidencia de fracturas en poblaciones con suplementos de calcio o calcio + vitamina D.

Autores	Sexo de la población estudiada	Edad promedio	Número de personas estudiadas	Tratamiento	Duración
Chapuy y col. ⁷	Mujeres	82 años	3.270	Calcio=1,2 g/d Vit D= 800 UI/d	18 meses
Dawson-Hughes y col. ⁸	Mujeres y hombres	> 65 años	389	Calcio=500 mg/d Vit D=700 UI/d	3 años
Trivedi y col. ⁹	Mujeres y hombres	> 65 años	2.686	Vit D=100.000 UI cada 4 meses	5 años
Heikinheimo y col. ¹¹	Mujeres y hombres	86 años	341	Vit D=150.000 UI anuales vía IM	5 años
Lips y col. ¹⁰	Mujeres y hombres	>70 años	1.578	Vit D: 400 UI/d	3,5 años
Meyer y col. ¹²	Mujeres y hombres	84 años	1.144	Vit D= 400 UI/d	2 años

Chapuy y col.⁷ en 1992 publicaron los resultados obtenidos luego de 18 meses de suplementación con calcio y vitamina D en un numeroso grupo de mujeres de avanzada edad, obteniendo una significativa reducción en el número de fracturas de cadera (43% inferior que en el grupo que había recibido placebo) y en el número total de fracturas no vertebrales (32% menos en el grupo con vitamina D y calcio). La densidad ósea del fémur proximal se incrementó un 2,7% en el grupo con vitamina D y calcio y disminuyó 4,6% en el grupo placebo. En el grupo suplementado se observó además descenso de los niveles de PTH y la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D se incrementó en 162% con respecto a los valores basales. La prolongación a 3 años del mismo estudio, publicada en el año 2002, arrojó resultados similares. Dawson-Hughes y col.⁸ en 1997 encontraron una reducción significativa de las fracturas de cadera, y también de la pérdida ósea y niveles de PTH en un grupo de

mujeres y hombres suplementados con calcio y vitamina D, cuando se los comparó con el grupo placebo.

En ambos estudios se aportaron suplementos de vitamina D y también de calcio, por lo tanto cabe preguntarse si el efecto beneficioso fue debido a alguno de los dos nutrientes en forma individual.

Trivedi y col.⁹ mostraron que sólo la suplementación con 100.000 UI de vitamina D (sin calcio) cada cuatro meses durante 5 años redujo en un 33% la incidencia de fracturas de cadera, muñeca, antebrazo o vértebras, en hombres y mujeres mayores de 65 años. La dosis de vitamina D utilizada en este estudio fue similar a las aportadas en los otros dos estudios previamente mencionados (800 UI diarias). Si bien hubo un aumento en la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el grupo suplementado con vitamina D, en términos absolutos los niveles alcanzados no eran elevados, y los niveles de PTH, si bien disminuyeron levemente, no representaron un cambio significativo, por lo tanto los autores plantean que probablemente podrían obtenerse mejores resultados con una administración de vitamina D más frecuente. Los tres estudios mostraron, por lo tanto, que la vitamina D promovió una significativa reducción del número de fracturas de cadera. Sin embargo, este efecto protector no fue encontrado por Lips y col.¹⁰ quienes en 1996 publicaron un estudio aleatorizado y controlado con placebo pero utilizando sólo suplementos de vitamina D que, aunque en menor dosis (400 UI diarias) aumentaron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. Anteriormente, Heikinheimo y col.¹¹ en 1992 tampoco encontraron cambios significativos en la incidencia de fractura de cadera con la suplementación de una dosis anual de vitamina D equivalente a 400 UI diarios durante 5 años.

Meyer y col.¹² en un trabajo publicado en el año 2002, coinciden en que una dosis de 400 UI/día de vitamina D (sin aporte extra de calcio) durante 2 años no contribuyó a disminuir el riesgo de fractura de cadera. Si bien estos autores consiguieron aumento de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, los valores de PTH y calcio iónico permanecieron sin cambios, lo que hace sospechar que la dosis utilizada de vitamina D fue probablemente insuficiente. En conclusión, el fracaso en demostrar una reducción en la tasa de fracturas en los últimos tres estudios referidos podría deberse a que las dosis de vitamina D utilizadas no fueron suficientes para provocar efectos clínicos, ya que las dosis

usadas por Trivedi y col., Chapuy y col. y Dawson Hughes y col. fueron mayores y de similar magnitud entre sí.

Vitamina D, fracturas y función muscular

El efecto protector de la vitamina D sobre las fracturas de cadera se atribuyó a sus efectos sobre la densidad ósea y a la disminución del remodelamiento óseo. Sin embargo, una explicación alternativa podría ser que la vitamina D afecta directamente a factores relacionados con las caídas, como por ejemplo la fuerza muscular.

Hay observaciones que dan cuenta de la relación entre la vitamina D y la función músculo-esquelética.¹³ Algunas de ellas son las siguientes:

- El 90% de las fracturas de cadera están asociadas a una caída
- Hay receptores específicos para $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en músculo esquelético
- Pacientes con osteomalacia y urémicos con niveles bajos de vitamina D presentan miopatía reversible
- En ancianos con caídas recurrentes se observaron niveles bajos de $25(\text{OH})\text{D}$
- Se observó mayor fuerza muscular con niveles más altos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Bischoff y col.¹⁴ publicaron en el año 2003 los resultados de un estudio doble ciego, randomizado, realizado en 122 mujeres de edad 63-99 años. La hipótesis conductora del estudio era que suplementos de calcio y vitamina D podrían mejorar la función músculo-esquelética y disminuir las caídas. Por lo tanto dividieron a la población en dos grupos que durante 3 meses recibieron tratamiento con 1.200 mg calcio o con 1.200 mg de calcio + 800 UI de colecalciferol, y compararon el número de caídas sufridas durante el periodo de tratamiento con el número de caídas pre-tratamiento. Además evaluaron los cambios en la función muscular y los niveles alcanzados de 25-hidroxivitamina D en ambos grupos. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en el número de caídas pre-tratamiento entre los dos grupos; sin embargo, el grupo que recibió tratamiento con calcio y vitamina D redujo las caídas en un 49%, y mejoró significativamente la función músculo-esquelética.

Aquéllos que se caían en forma recurrente fueron los más beneficiados con el tratamiento. Además, en el grupo que recibió vitamina D los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D aumentaron significativamente, y los de PTH y marcadores de resorción ósea tuvieron una significativa disminución.

Si bien los dos grupos recibieron suplementos de calcio, sólo el grupo que recibió vitamina D tuvo un “efecto calcio” sobre la PTH, lo que indicaría que la disminución de PTH y de los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo sólo se produce si hay repleción de vitamina D.

Conclusiones:

- La suplementación con al menos 800 UI diarias de vitamina D demostró ser eficaz para la prevención de fracturas en la población mayor de 65 años
- El efecto protector de la vitamina D se debería a su acción sobre la homeostasis del calcio, promoviendo la disminución de los niveles de PTH y del remodelamiento óseo.
- La suplementación con vitamina D también tendría un efecto positivo sobre la función músculo-esquelética, disminuyendo el número de caídas e indirectamente el riesgo de fracturas.

(Recibido: agosto 2005. Aceptado: septiembre 2005)

Referencias

1. McKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(suppl): S3-6.
2. Ringe JD. Vitamin D deficiency and osteopathies. *Osteoporos Int* 1998; 8(suppl): S35-9.
3. Vega E, Mautalen C, Carrilero P, et al. Fracturas del fémur proximal. Factores de riesgo, densidad mineral ósea, composición corporal, y alteraciones

bioquímicas en pacientes y controles de similar edad. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 353-62.

4. Benhamou C, Tourliere D, Gauvain JB, et al. Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture. *Osteoporos Int* 1995; 5: 103-7.
5. LeBoff M, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-11.
6. Ooms M, Roos J, Bezemer D, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-8.
7. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
8. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-6.
9. Trivedi D, Doll R, Khaw K. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double-blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.
10. Lips P, Graafmans W, Ooms M, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-6.
11. Heikinheimo R, Inkovaara J, Harju E, et al. Annual injection of vitamin D and fractures. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 105-10.
12. Meyer H, Smedshaug G, Kvaavik E, et al. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 709-15.
13. Pfeifer M, Begerow B, Minne H. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002; 13: 187-94.
14. Bischoff H, Stahelin H, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51.

MAPA DE HIPOVITAMINOSIS D EN ARGENTINA

LUISA PLANTALECH*

*Coordinadora de la Sección Osteopatías Médicas
Servicio de Endocrinología y Metabolismo
Hospital Italiano de Buenos Aires*

Resumen

La hipovitaminosis D favorece el raquitismo en los niños y la osteoporosis y osteomalacia en los adultos. Desde 1986 hasta el presente se han presentado más de veinte trabajos en la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, en los que se comprueba hipovitaminosis D en Argentina. Según los criterios internacionales, se ha observado deficiencia e insuficiencia de vitamina D en madres, neonatos y niños de Ushuaia, Río Gallegos, Comodoro Rivadavia y Buenos Aires. A pesar de la hipovitaminosis D propia de altas latitudes, los jóvenes evaluados en Ushuaia presentaron similar pico de masa ósea que sus pares en Buenos Aires. Los adultos jóvenes de la ciudad de Buenos Aires tienen niveles bajos de vitamina D en invierno, que se asocian a un incremento de marcadores óseos. En ancianos institucionalizados, la deficiencia en invierno es la regla. Se comprobó en todo el país, en invierno, insuficiencia de vitamina D en adultos mayores ambulatorios sanos [nivel medio de 25(OH)D: 17,4 ng/ml]. En las grandes urbes como la ciudad de Buenos Aires habitan adultos mayores con franca hipovitaminosis D, atribuible a la vida en el interior de casas o departamentos, y a la escasa ingesta en alimentos ricos y/o fortificados con vitamina D; los sujetos más afectados pertenecen a la clase social baja. La hipovitaminosis D es un problema de Salud Pública en la Argentina, pues afecta a las poblaciones más indefensas: niños y ancianos, especialmente los de bajos recursos económicos.

Palabras clave: vitamina D; hipovitaminosis; deficiencia; insuficiencia; niños; ancianos; prevalencia; Argentina

Summary

MAP OF HYPOVITAMINOSIS D IN ARGENTINA

Vitamin D deficiency favors rickets in children and osteoporosis and osteomalacia in adults. Since 1986, more than twenty communications to the Argentine Association of Osteology and Mineral Metabolism have reported about hypovitaminosis D across the country. According to international criteria vitamin D deficiency and insufficiency have been observed in mothers, newborns and children living in Ushuaia, Río Gallegos, Comodoro Rivadavia and Buenos Aires. In spite of high-latitude vitamin D deficiency, young subjects from Ushuaia presented similar peak bone mass to those living in Buenos Aires. Young adults from Buenos Aires city have low vitamin D levels in Winter, associated with increases in bone markers. Among the elderly living in institutions, vitamin D deficiency is the rule at the end of Winter. Among healthy ambulatory adults from several areas of the country, vitamin D insufficiency is prevalent in Winter [mean 25(OH)D levels: 17.4 ng/ml]. In large cities like Buenos Aires frank hypovitaminosis D can be found in elderly adults, which can be attributed to the time spent indoors, and to poor intake of vitamin D-rich or fortified foodstuffs; more severely affected individuals are found in the low-income social class. Hypovitaminosis D is a public health problem in Argentina, preferentially affecting children and adults of low income.

Key words: vitamin D; hypovitaminosis; deficiency; insufficiency; children; elderly; prevalence; Argentina

* Correspondencia y pedido de separatas: Dra. Luisa Plantalech, Sección Osteopatías Médicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano, Gascón 450, (C11814ACH) Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina D es considerada un problema mundial; los niños y los ancianos son las poblaciones con mayor riesgo de padecerla. Los nuevos avances en el conocimiento de sus acciones esqueléticas y extra-esqueléticas destacan la importancia de mantener los valores circulantes de 25(OH)D en rangos normales en todos los individuos. El último consenso de expertos considera que el valor de 25(OH)D de 30 ng /ml o más es óptimo para obtener una buena salud ósea.¹

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) no ha sido ajena a este problema. Desde su creación hasta la actualidad se han realizado estudios de investigación en ciencias básicas y clínicas destinados a comprender el complejo sistema de la vitamina D, sus órganos blanco y sus distintos metabolitos. Los estudios básicos abordaron los mecanismos de la foto-conversión de provitamina D₃ en vitamina D₃, la metodología apropiada para la evaluación bioquímica de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D₃, las acciones moleculares de la vitamina D en el intestino, el músculo y el esqueleto de pequeños animales y de humanos así como también el polimorfismo del receptor de la vitamina D.

Las investigaciones clínicas abarcan estudios epidemiológicos de poblaciones de diferentes edades y localización geográfica, así como también los trabajos referentes a dosis terapéuticas sustitutivas adecuadas de vitamina D. Las zonas geográficas evaluadas fueron en principio de altas latitudes (paralelo 40 S o más); luego se extendió el estudio a todo el país. Los grupos evaluados fueron los de mayor riesgo: neonatos, niños y ancianos.

Si bien se realizaron en distintas épocas y con diferentes metodologías, las valoraciones epidemiológicas consideraron valores de deficiencia de vitamina D a los niveles de 25(OH)D inferiores a 8-10 ng / ml.² En esta franja, la población desarrolla raquitismo (niños), osteoporosis y osteomalacia (adultos y ancianos). Los criterios de normalidad se establecieron teniendo en cuenta la elevación de los niveles de hormona paratiroidea que se observa con valores de 25(OH)D <27 ng/ml en nuestra población de adultos mayores de 65 años.³

El objetivo de esta revisión ha sido recopilar los trabajos presentados por la AAOMM en el período 1986-2004 así como también otras publicaciones realizadas en el país por otros investigadores.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPOVITAMINOSIS D EN ARGENTINA SEGÚN GRUPOS ETARIOS Y REGIONES GEOGRÁFICAS

Neonatos y madres

Los niveles de vitamina D del recién nacido dependen del pasaje de 25(OH)D materno a través de la placenta. El neonato de zonas altas latitudes y de grandes urbes está expuesto a la deficiencia de vitamina D y en consecuencia al raquitismo y osteomalacia. Recientemente se han reglamentado normas internacionales para establecer las dosis sustitutivas obligatorias en esta población de alto riesgo.

Las investigaciones de Alonso y col.,⁴ Oliveri y col.⁵ y Tau y col.⁶ objetivan grave deficiencia de vitamina D en Ushuaia, insuficientes niveles de 25(OH)D en Buenos Aires, y deficiencia e

insuficiencia en neonatos (evaluados en sangre de cordón) y madres de Río Gallegos (Tabla 1). Los niveles descendidos en recién nacido se adscriben también a la insuficiente producción de proteínas transportadoras por inmadurez del hígado del neonato. Las cifras objetivadas son alarmantes y requieren de una política sanitaria correctora, especialmente si se considera que muchos bebés reciben alimentación por leche materna. Interesantes investigaciones internacionales sugieren que las altas dosis sustitutivas de vitamina D (2.000 UI /día) en la madre durante la lactancia logran niveles adecuados de 25(OH)D circulante en los bebés amamantados.⁷

Tabla 1. Niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en sangre de cordón de recién nacidos y del suero materno. Evaluaciones realizadas en Ushuaia, Buenos Aires y Río Gallegos. Se describen como $X \pm DE$.

Ver citas bibliográficas en el texto.

Lugar	25(OH)Dng/ml neonato (cordón)	25(OH)D ng/ml suero materno	n
Ushuaia*	4,0 \pm 2,7	6,3 \pm 4,8	20
Buenos Aires*	11,3 \pm 6,0	14,4 \pm 8,7	21
Río Gallegos**	8,9 \pm 5,7	15,1 \pm 8,1	27

*, ** ver citas bibliográficas (5) y (6).

Niños

Las poblaciones infantiles y de adolescentes del sur del país llamaron la atención de los investigadores. Se han evaluado las poblaciones de Ushuaia, Comodoro Rivadavia, Río Gallegos, Buenos Aires y Tucumán, en distintas épocas (1990-2003).

Los aportes de Oliveri y col.² y Tau y col.⁶ permiten evaluar el estado nutricional de vitamina D en Ushuaia y Comodoro Rivadavia. En la ciudad más austral la población de niños de ambos sexos, con 8 años de edad promedio, presentaba en invierno valores críticos de 25(OH)D, que espontáneamente mejoraban en verano. Se verificó una variación especular de niveles de hormona paratiroidea, más elevada en invierno y con descenso en verano (Fig. 1). Se adscribe el fenómeno a la falta de brillo solar en invierno (2,2 h diarias) en relación al verano (5,5 h diarias). El 52% de los niños evaluados presentaba importante deficiencia de vitamina D (<8 ng/ml). El trabajo realizado en 1990 fue cotejado en 2003 con valores invernales de 14,1 \pm 8,5 ng/ml en niños de similar edad (61,0 \pm 3,7 años);⁶ similares valores se verifican en Comodoro Rivadavia.⁶ Comparando los estudios de Buenos Aires y las ciudades más australes, se verificaron valores superiores en el mismo período estacional y en similar población de niños; en Buenos Aires los niños con severa deficiencia representaban el 9% (Tabla 2).

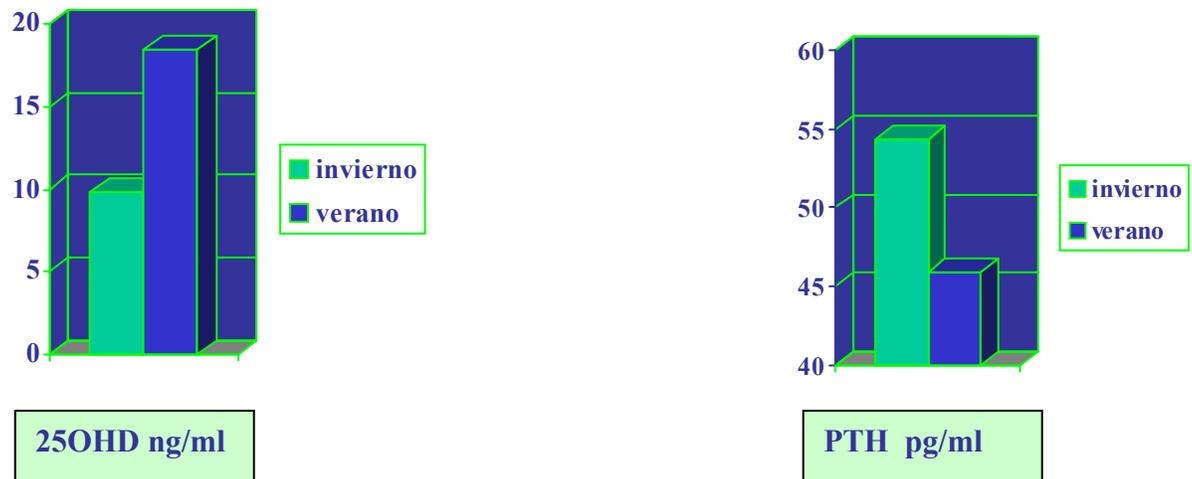


Figura 1. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D y de hormona paratiroidea en niños de la ciudad de Ushuaia. Expresado como $X \pm DE$ (exposición lumínica 2 h en invierno, 5 h en verano). Ampliar detalles en cita bibliográfica (2).

Tabla 2. Niveles de 25-hidroxivitamina D en niños de Ushuaia, Buenos Aires, Comodoro Rivadavia y Tucumán en invierno. Se describen como $X \pm DE$.

	<i>25(OH)D ng/ml invierno</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>n</i>
Ushuaia 1990*	9,3±0,64	7,1±0,8	63
Ushuaia 2003**	14,1±8,5	6,2±3,7	15
Cdro. Rivadavia**	12,6±4,7	2,2±0,1	20
Buenos Aires*	21,1±1,9	7,0±0,3	37

*, ** ver citas bibliográficas (2) y (6).

Es de considerar que la presencia de grados variables de hipovitaminosis D por debajo del paralelo 40 en niños se adscribe a la incidencia del sol, la temperatura y la presencia de días diáfanos.

La sustitución realizada con dosis única de 150.000 UI de ergocalciferol a comienzos del invierno logró compensar los niveles descendidos en la 6ª semana post-dosis (26,7±13,8 ng/ml), verificándose niveles similares a los post-verano al 5º mes de la misma (17,2±9,2 ng/ml) superando en todo momento a los valores promedios de la época invernal.⁷ El descenso observado se puede atribuir a la farmacocinética de la vitamina D₂.⁹ Similares resultados se obtuvieron en otra experiencia de Tau y col. al sustituir con suplemento de vitamina D (23,4±8,0 ng/ml).⁶

Adolescentes y adultos jóvenes

Los adolescentes fueron motivos de algunas investigaciones. Tau y col. observaron niveles superiores a 20 ng/ml en adolescentes de la ciudad de Río Gallegos a fines de invierno y en verano.¹⁰ Similares valores se describen en el trabajo de Oliveri y col.¹¹ en 29 adolescentes de Buenos Aires cuyo promedio fue de 19,0 ng/ml. Las discrepancias observadas se deberían a la escasa exposición solar de los habitantes de las grandes urbes, y/o a diferencias metodológicas en la evaluación de los niveles de 25(OH)D.

Es de interés, por otra parte, establecer el impacto en el tejido óseo, especialmente la adquisición del pico de masa ósea en estas poblaciones. Con el objetivo de establecer la influencia de la hipovitaminosis D crónica en adultos jóvenes de Ushuaia se realizó densitometría ósea de radio ultradistal y radio distal para evaluar densidad ósea y contenido mineral de ambas regiones. No se observaron diferencias en el contenido y densidad mineral en mujeres y varones de Ushuaia y Buenos Aires con rango de edad entre 19-30 años, concluyendo que no había influencias en la adquisición del pico de masa ósea. Sin embargo se verificó talla más baja en la población de Ushuaia, lo que requerirá futuras investigaciones.¹²

Los primeros estudios de niveles de 25(OH)D en adultos jóvenes se realizaron en Buenos Aires en 1986; la metodología empleada en esa época fue la de extracción de los esteroides y purificación con Sephadex y medición con ensayo de competición proteica. Se verificaron en ese estudio niveles de 25(OH)D de $18,7 \pm 1,7$ y $23,5 \pm 1,9$ ng/ml en invierno y verano, respectivamente, en una población de adultos.¹³

Posteriores trabajos comparativos evaluaron grupos de mujeres y varones en el período invernal y estival. Si bien las mediciones de 25(OH)D se realizan por otra metodología –anticuerpo dirigido contra 25(OH)D–, los valores promedios obtenidos en invierno son similares al trabajo descrito; sin embargo los niveles promedios de 25(OH)D durante el verano supera los rangos de suficiencia establecidos en el presente (>30 ng/ml). El porcentaje de sujetos con insuficiencia y deficiencia es de 70% en invierno, y 15,6% con insuficiencia en verano, siendo por lo tanto el invierno un factor de riesgo para la población adulta de Buenos Aires. Se estudiaron las fluctuaciones estacionales de marcadores óseos, los que indicaron mayor remodelación en el período estival, acompañada por elevación de la hormona paratiroidea (Tabla 3).

Tabla 3. Incremento de los marcadores de modelación ósea en adultos jóvenes en el periodo invernal en relación al periodo estival siguiendo cambios de 25OHD y hormona paratiroidea. Valores expresados en $X \pm DE$.

	Invierno	Verano	Valores normales
Calcemia mg%	$9,5 \pm 0,7$	$9,63 \pm 0,53$	8,5-10,5
25OHD ng/ml	$17,1 \pm 8,1$	$32,5 \pm 12,8^{**}$	9-45
PTH pg/ml	$38,3 \pm 19,9$	$28,9 \pm 18,7$	<100
F. Alcalina UI/ml	$96,3 \pm 3,2$	$84,0 \pm 4,9^*$	<190
TRAP UI /ml	$3,2 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1^{**}$	1,8-4,7
Ca/cru 2 hs	137 ± 10	$92,8 \pm 14,2^{**}$	<110
OHP/CrU 2 hs	$0,08 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,02^{**}$	<0,04

* p < 0.05; **p < 0.001. Ver abreviaturas en materiales y métodos en la cita bibliográfica (18).

La influencia estacional (invierno) y de la latitud fue puesta de manifiesto en el trabajo realizado con varones jóvenes que permanecían por un año en la Antártida. A los tres meses de residencia se verificaron valores estivales menores de 25 ng/ml y un descenso crítico a valores de insuficiencia que no se recuperaron con la llegada del período estival.¹⁴

Se deberá establecer si las fluctuaciones de niveles de vitamina D observadas en invierno condicionarían en el futuro la pérdida de la masa ósea.

Adultos mayores y ancianos

Varias son las publicaciones realizadas en nuestro país con evaluaciones de niveles de hipovitaminosis D en la población de adultos mayores; algunas de ellas también valoran la repercusión ósea de esta deficiencia.¹⁵⁻¹⁸

La población de ancianos institucionalizados del conurbano de Buenos Aires presentaba niveles críticos de vitamina D en invierno con promedios inferiores a 10 ng/ml, y durante el verano no superaban los 15 ng/ml (rango de insuficiencia). Se verificó en esa población que la densidad ósea en el radio medio más baja estaba asociada a niveles de 25(OH)D inferiores a 10 ng/ml y a remodelación ósea más alta.¹⁶

La población de adultos mayores ambulatorios fue investigada en tres estudios, donde se verificaron valores promedios de $21,3 \pm 7,4$ y $20,8 \pm 8,2$ ng/ml, ambos en mujeres de edad promedio superior a los 60 años.^{15, 17} En el trabajo de Fradinger se advierte que las fluctuaciones estacionales son pronunciadas en la población más joven mientras que en las más añosas no se modifican los valores circulantes de 25(OH)D, subrayando de este modo la escasa síntesis de colecalciferol en la piel de los más ancianos. Valores más descendidos se comprobaron en el estudio de Fassi y col. con una población de edad promedio superior a 70 años.¹⁸ En este último trabajo se comprueba incremento de la remodelación ósea en invierno. En este período se verifica que el 65% de la población presenta niveles de vitamina D en rango de franca insuficiencia (<20 ng/ml).

La relación entre masa ósea y niveles de vitamina D fue investigado por Salica y col.¹⁹ y Pozzo y col.²⁰ quienes comprobaron que el 50% de pacientes que consultaban por osteoporosis y osteopenia presentaba niveles deficientes de vitamina D. En el segundo trabajo el corte fue 15 ng/ml y se comprobó osteoporosis en el 32,4% de las pacientes que presentaban niveles inferiores a ese límite.

Finalmente, los trabajos multicéntricos realizados por la AAOMM que son presentados como trabajos originales en esta revista merecen un comentario: se evaluaron sujetos de ambos sexos, sanos, mayores de 65 años, en todo el país en invierno, comprobándose valores promedio de 25(OH)D de 17,5 ng/ml. Los valores más descendidos se observaron en las latitudes más altas (Ushuaia), y los más favorables en las regiones del norte de nuestro país. (Tabla 4). A diferencia de otros trabajos,²¹ se comprobó una correlación inversa entre la latitud y los niveles de vitamina D circulante, y se adscribe en nuestro país a la falta de políticas sanitarias regionales preventivas de la hipovitaminosis D. Por otra parte es de interés destacar que a partir de valores de 25(OH)D inferiores a 27 ng/ml se eleva la hormona paratiroidea.² Este incremento de la PTH favorece la pérdida de hueso por la alta remodelación que induce. Este punto coincide con los nuevos consensos sobre los niveles de 25(OH)D que previenen osteoporosis (28-32 ng/ml).¹ Por otra parte, en el estudio realizado en Buenos Aires se

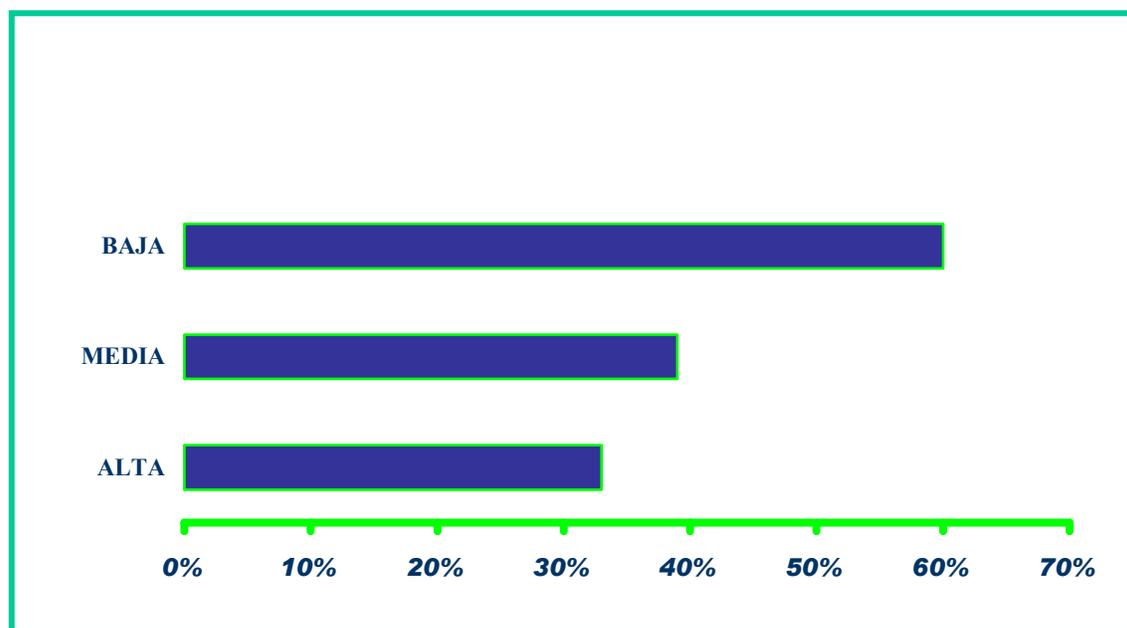
comprobó que en las grandes urbes la población de adultos mayores tiene escasa exposición a la luz solar debido a la falta de espacios bien iluminados, la vida más en reclusión en las viviendas. Las clases sociales más pobres presentan los valores más bajos de vitamina D; son el grupo social menos expuesto al sol (Fig. 2) y tienen mayor incidencia de co-morbididades y más dificultades en la adquisición de alimentos naturalmente ricos o fortificados en vitamina D.²²

Tabla 4. Niveles promedio de 25OHD en la población argentina de adultos mayores de 65 años según región. Se expresan como X±DE. Porcentajes de la población con niveles de deficiencia, insuficiencia e iguales o mayores de 20 ng/ml.

Región	25OHD ng/ml	≤10 ng/ml (%)	>10 - < 20 ng/ml (%)	≥ 20 ng /ml (%)
Norte	20,6±7,4	2	50	48
Centro	17,8±8,0*	12	52	36
Sur	14,3±5,6**	13	75	12

*p < 0,03 vs. norte, **p < 0,001 vs. norte y central. Ver cita bibliográfica (3).

Figura 2. Porcentaje de la población de adultos mayores de 65 años de la ciudad de Buenos Aires que no se expone a la luz solar según clases sociales. Ampliar detalles en cita bibliográfica (22).



Los mayores son una población con alto riesgo de hipovitaminosis D en época invernal, y en todo el país según las nuevas evaluaciones.

Conclusiones

En nuestro país, como en el resto del mundo, la hipovitaminosis D es un problema de relevancia. Las poblaciones más vulnerables son los recién nacidos, los niños que viven en altas latitudes y los ancianos institucionalizados. La población de adultos mayores no alcanza a los niveles adecuados en invierno en todo el país. En nuestra población mayor de 65 años, los niveles superiores a 27 ng/ ml inhibirían la elevación de parathormona, lo que favorece la pérdida ósea. Se requiere políticas sanitarias adecuadas que favorezcan las salidas al aire libre, e incrementem el consumo de alimentos ricos en vitamina D o fortificados con ella, especialmente en zonas de altas latitudes. Investigaciones sobre la óptima sustitución de vitamina D en recién nacidos y madres que amamantan deberán ser una prioridad sanitaria.

(Recibido: septiembre de 2005. Aceptado: octubre de 2005)

Referencias

1. Dawson-Hughes B, Heaney RP, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
2. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA, Alonso A, Martinez L. Seasonal variations of 25 hydroxy-vitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993; 20: 99-108.
3. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.
4. Alonso A, Oliveri MB, Mautalen CA. Deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas y neonatos de Ushuaia. *Comunicación a la IX Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral*. Bahía Blanca, 1991.
5. Oliveri MB, Mautalen CA, Alonso A, et al. Nutritional status of vitamin D in mothers and neonates of Ushuaia and Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 315-20.
6. Tau C, Mandaradoni A, Bonifacio MM, et al. Niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en población infantil en zonas de riesgo: provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego. *Comunicación a la XX Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral*. Buenos Aires, 2003.
7. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 suppl): 1752-8S.
8. Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen CA, Ayala M. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 15,000 IU of Vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 807-10.
9. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than Vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
10. Tau C, Alvarez V, Rossi B, Salazar G, Lerena J. Estado vitamínico D en adolescentes de Río Gallegos, provincia de Santa Cruz. *Comunicación a la XV Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral*. Buenos Aires, 1998.
11. Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, Martinez L, Mautalen CA. Winter serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in Ushuaia and Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 310-4.

12. Oliveri MB, Wittich A, Mautalen CA, Chaperon A, Kizlansky A. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int* 2000; 567: 220-4.
13. Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen CA. Serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variations. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 268-72.
14. Oliveri B, Mautalen CA, Bustamante L, Gómez García V. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in a year of residence on the Antarctic Continent. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 397-401.
15. Insúa A, Etchegoyen F, Spivacow RF, Zanchetta J: Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y densidad mineral de fémur de mujeres post-menopáusicas. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 35-6.
16. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 29-35.
17. Fradinger E, Zanchetta J. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 449-52.
18. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, et al. Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly population in Buenos Aires City. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 215-20.
19. Salica D, Miravet L, Groulet A, Gueris J, Kuntz D. Calcidiol y Osteoporosis Post-Menopáusica. *Comunicación a la XI Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral*. Rosario, 1993.
20. Pozzo MJ, Lozano Bullrich MP, Claus-Hemberg H. Niveles de vitamina D en una población de mujeres post-menopáusicas ambulatorias con disminución de la densidad mineral ósea. *Comunicación a la XVIII Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral*. Buenos Aires, 2000.
21. Van der Wielen R, Lowik M, Van der Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
22. Plantalech L, Oliveri MB, Salerni H, et al. Hipovitaminosis D en adultos mayores habitantes de Buenos Aires. *Actualizaciones en Osteología*. 2005; 1: 47-54.

Actualizaciones en Osteología Vol. 1 (N° inaugural): 16-21, 2005.

IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN EN RIESGO DE DEFICIENCIA /INSUFICIENCIA DE VITAMINA D. DOSIS PARA SU PREVENCIÓN.

BEATRIZ OLIVERI*

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires

Resumen

La vitamina D es un regulador del metabolismo mineral y óseo y su fuente principal es la síntesis en piel por acción de la radiación UV. Su estado nutricional se evalúa por los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], los niveles de corte son controvertidos pero los más aceptados actualmente son: Deficiencia (< 10 ng/ml), con riesgo de raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos; 2) Insuficiencia (20-30 ng/ml), que significa sustrato insuficiente para la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D, y puede ser evaluada también por el aumento de los niveles de PTH; y 3) Niveles mínimos necesarios: para prevención de fracturas osteoporóticas. Los grupos de mayor riesgo de deficiencia de vitamina D son los niños menores de un año y los adultos mayores a partir de los 65 años. Otros factores de riesgo son: piel más pigmentada o cubierta por razones religiosas, vivir en zonas alejadas del Ecuador, y la estación invernal. Las dosis diarias orales de vitamina D para prevenir déficit de vitamina D varían según la edad, factores de riesgo, tiempo de administración y tipo de vitamina D utilizada (D₂ ó D₃). Otros temas en investigación son la importancia de la vitamina D sobre la masa ósea pico, y los niveles adecuados de vitamina D como coadyuvante de otros tratamientos en pacientes osteoporóticos. Como conclusión final, tanto la evaluación del estado nutricional de vitamina D como su corrección es un tema fundamental, reconociendo la actual controversia sobre qué niveles de 25(OH)D son los adecuados, y sobre la dosis preventiva a utilizar.

Palabras clave: vitamina D; deficiencia; insuficiencia; 25-hidroxivitamina D; niveles séricos; hipovitaminosis; riesgo; prevención

Summary

IDENTIFICATION OF THE POPULATION AT RISK FOR DEVELOPING DEFICIENCY/INSUFFICIENCY OF VITAMIN D. PREVENTATIVE DOSES

Vitamin D is the regulator of mineral and bone metabolism. Its main source is synthesis in the skin due to the action of ultraviolet radiation. Nutritional status can be evaluated through serum levels of 25-hydroxyvitamin D; cut-off values are controversial, but there is current agreement to define Deficiency (< 10 ng/ml), which implies increased risk of rickets in children and osteomalacia in adults; Insufficiency (20-30 ng/ml), which might indicate low substrate for the synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D, and which can be also suspected when serum levels of PTH are elevated; Minimal required levels: for the prevention of osteoporotic fractures. Groups at highest risk of developing vitamin D deficiency are children less than one year of age, and elderly adults (> 65 years). Other risk factors are: dark skin, skin usually covered with clothing due to religious beliefs,

* Dirección postal: Córdoba 2351, 8° Piso (1120) Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: osteologia@hospitaldeclinicas.uba.ar

living at high latitudes, and Winter. Daily oral doses of vitamin D effective to prevent deficiency vary according to age, risk factors, time of administration, and type of vitamin used (D₂ or D₃). Current research focuses on the role of vitamin D sufficiency on the attainment of peak bone mass, and optimal levels of supplementation as part of other anti-osteoporotic treatments. As a final conclusion, both the evaluation and the correction of vitamin D nutritional status are important issues, taking into account present discrepancies about adequate or optimal serum levels, and the most effective preventative doses.

Key words: *vitamin D, deficiency; insufficiency; 25-hydroxyvitamin D; serum levels; hypovitaminosis; risk; prevention*

Introducción

La vitamina D es uno de los principales reguladores del metabolismo mineral y óseo. La fuente principal de vitamina D en el ser humano es por su síntesis en piel por la acción de la radiación ultravioleta sobre el sustrato 7-deshidrocolesterol que se transforma finalmente en colecalciferol o vitamina D₃.¹ Todos los factores que disminuyan esta exposición y síntesis determinarán niveles de vitamina D bajos. Los grupos etarios de mayor riesgo de deficiencia de vitamina D son los niños durante el primer año de vida y los adultos mayores a partir de los 65 años, sobre todo si viven en geriátricos. Otras situaciones de riesgo, considerando que la fuente principal de vitamina D es la síntesis en piel por acción de la radiación UV, son aquellos individuos con baja exposición porque viven en zonas alejadas del Ecuador (sobre todo en invierno), con mayor pigmentación de piel o con su piel cubierta por razones religiosas.¹

El estado nutricional de vitamina D se evalúa por los niveles circulantes de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] y se han propuesto diferentes categorías para clasificarlo:²

- 1) Deficiencia: que ocasiona raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos
- 2) Insuficiencia: que repercute en el metabolismo mineral con sustrato insuficiente para la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D], y que en los últimos años también ha sido evaluada por el aumento de los niveles de PTH.
- 3) Suficiencia /Niveles óptimos/ Niveles mínimos deseables: términos que se asocian tanto con el concepto de falta de alteración del metabolismo mineral como con aquellos niveles relacionados a una absorción máxima de calcio y a disminución en el número de caídas, la pérdida ósea y el riesgo de fracturas osteoporóticas.³

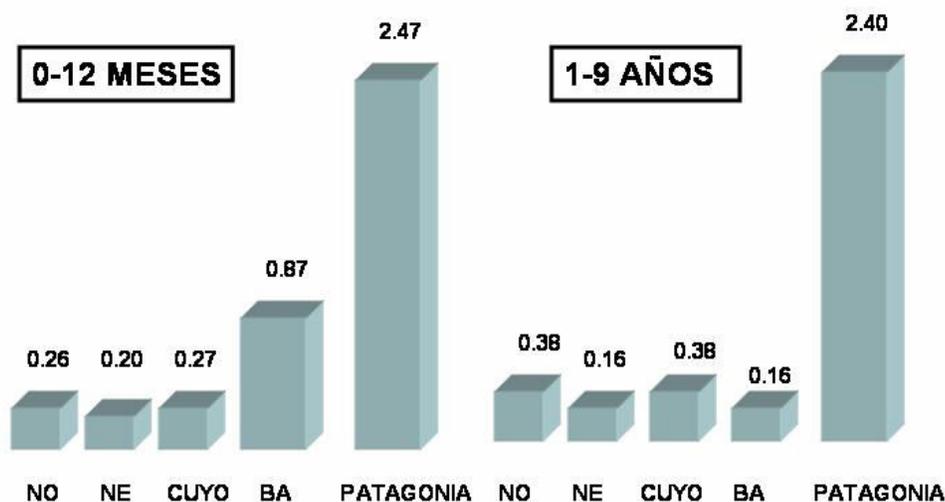
Se analizarán distintas etapas de la vida, evaluando en ellas tanto el riesgo de deficiencia/insuficiencia de vitamina D como las medidas adecuadas de vitamina D para la prevención de estas situaciones.

Niños

El raquitismo carencial no es una enfermedad nueva. Fue descrita por primera vez en una publicación inglesa por el Dr. Daniel Whistler en 1645, observándose una alta incidencia con la revolución industrial. Su incidencia disminuyó ampliamente con la suplementación con aceite de hígado de bacalao y de alimentos suplementados. Sin embargo, a nivel mundial en los últimos años han reaparecido casos de raquitismo tanto en Europa como en EUA. En general se han presentado en grupos de riesgo: niños de etnias inmigrantes con piel oscura, en dietas macrobióticas, alimentados exclusivamente a pecho o con poca exposición solar.⁴⁻⁶

En nuestro país realizamos un estudio para evaluar la incidencia de raquitismo nutricional en la Argentina, evaluando la incidencia por 1.000 internaciones por año en la población de 0 a 14 años.⁷ Observamos que desde el nacimiento a los 14 años la incidencia de raquitismo nutricional era 2,7 veces mayor en la Patagonia (39° a 54° S) comparado con la región pampeana, y 8,5 veces mayor que el resto del país, y que a medida que la latitud aumentaba en la Patagonia la incidencia también aumentaba, siendo 15 veces mayor en Santa Cruz que en el Noreste. En la Figura 1 se muestra la incidencia de raquitismo nutricional en las diferentes áreas de la Argentina, en niños en el primer año de vida y de 1 a 9 años.

Figura 1: Incidencia de raquitismo nutricional : número de casos sobre 1.000 internaciones en hospitales públicos en el primer año de vida y de 1 a 9 años.



Al analizar que esa mayor incidencia no era sólo en los niños del primer año de vida sino en niños mayores, decidimos estudiar los niveles de 25(OH)D en niños de edad escolar (promedio 7 años) al final del invierno de Ushuaia (54° S), la ciudad más austral de nuestro país, y compararlo con los obtenidos en ciudades ubicadas en latitudes menores: Tucumán (26°) y Buenos Aires (34°).

Los valores promedio de 25(OH)D (ng/ml; X±ES) fueron significativamente menores en Ushuaia: 9,3±0,64 (p <0,001) que en Buenos Aires y Tucumán (19,6±1,2 y 20,2±1,3 respectivamente).⁷

Los niveles de riesgo de 25(OH)D para presentar raquitismo se estiman entre 8 y 12 ng/ml.^{8, 9} Considerando un valor promedio de 10 ng/ml como límite de deficiencia de vitamina D, el 63 % de los niños sanos de Ushuaia tenían niveles inferiores a ese valor.

Esta situación, probablemente causada por las condiciones climático-geográficas con pocas horas de brillo solar y bajas temperaturas invernales,⁷ y por la casi ausencia de radiación ultravioleta de abril a julio,¹⁰ lo que se define como “un invierno de vitamina D”, sin capacidad de la radiación solar para provocar síntesis de vitamina D. Al realizar el estudio a fines del verano, se observó que los niveles de 25(OH)D se duplicaban, presentando sólo el 7% de los niños estudiados niveles inferiores a 10 ng/ml.¹¹ Asimismo los niveles de hormona paratiroidea (PTH) eran significativamente mayores en invierno que en verano (Figura 2).

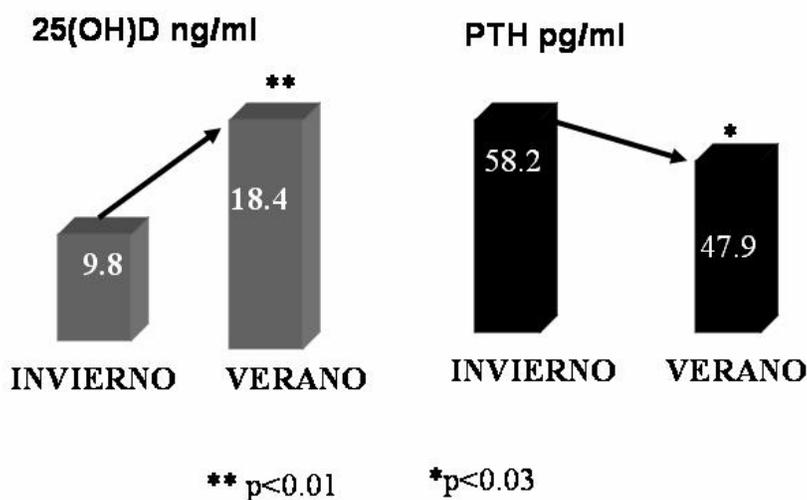


Figura 2: Variación estacional de los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y hormona paratiroidea (PTH) en niños de Ushuaia.

Las dosis recomendadas para prevención de deficiencia de vitamina D en la niñez varían entre las dosis orales diarias de 200 hasta 1.000 UI /día.¹²⁻¹⁴ Las dosis mayores han sido sugeridas en grupos de mayor riesgo. También se han propuesto dosis únicas anuales o

estacionales de 100.000 a 200.000 UI, incluso 600.000 UI, aunque esta última no se recomienda por la posibilidad de eventos adversos relacionados como hipercalcemia.^{15, 16}

En Ushuaia en un grupo de niños de edad escolar ($8,6 \pm 1,4$ años) administramos una dosis única oral de 150.000 UI de vitamina D₂ a principios del otoño.¹⁷ Al observar los niveles alcanzados al final del invierno en el grupo suplementado, éstos fueron similares a los del principio del otoño (17,0 *versus* 18,7 ng/ml, NS) y mayores comparados con aquellos niños que no habían recibido suplementación y cuyo nivel promedio de 25(OH)D fue de 9,8 ng/ml ($p < 0,01$; Figura 3). Con esta dosis no hubo casos de hipercalcemia o hipercalciuria y los niveles de PTH mostraron menor aumento invernal en los suplementados que en los sin suplementación. Como conclusión, esta dosis fue eficaz y no tuvo eventos adversos relacionados.

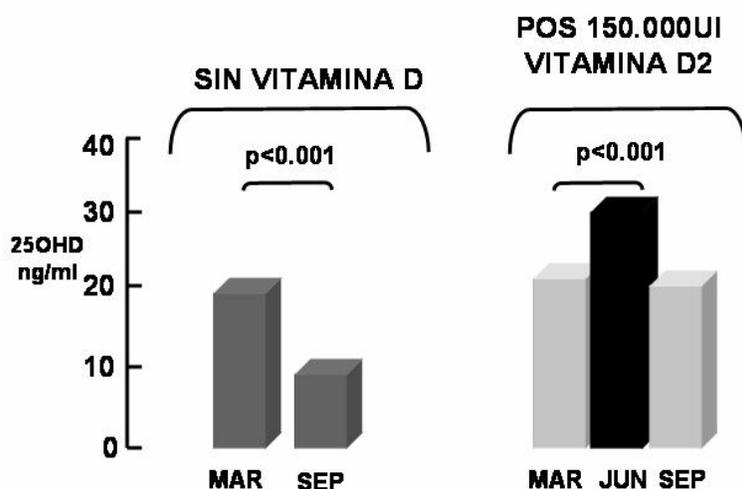


Figura 3: Comparación de los niveles de 25(OH)D en niños sin suplementación de vitamina D y luego de una dosis oral única de 150.000 UI de D₂.

Vitamina D, adolescencia y masa ósea pico

La niñez y la adolescencia son períodos fundamentales para el crecimiento óseo y la formación de la masa ósea pico. En este proceso influyen múltiples **factores intrínsecos**: hormonales (hormona de crecimiento, IGF-1, andrógenos, estrógenos, hormonas tiroideas, calcitriol) y genéticos, y **extrínsecos**: nutricionales (fundamentalmente han sido evaluadas las ingestas de calcio y proteínas) y la actividad física. Aproximadamente el 90% de la masa ósea pico se ha adquirido al finalizar la segunda década de vida, variando este porcentaje según se evalúe esqueleto axial o apendicular, describiéndose en estas últimas edades más tardías para alcanzar el pico de masa ósea.

El efecto de la deficiencia de vitamina D sobre la masa ósea ha sido escasamente estudiado a nivel mundial y es un tema en controversia todavía. Por un lado se han descrito niveles de insuficiencia de vitamina D en diversos trabajos en adolescentes,^{18, 19} y en algunos de ellos con aumentos simultáneos de PTH que podrían tener efecto deletéreo sobre la masa ósea. Sin embargo los estudios que evalúan la masa ósea considerando los niveles de vitamina D han mostrado resultados contradictorios.

Diversos trabajos transversales han encontrado relaciones débiles o ausentes entre los niveles de vitamina D, y de masa ósea o marcadores de remodelamiento óseo, concluyendo que esta contribución es pequeña y que se hace evidente principalmente a nivel de hueso trabecular.^{20, 21}

En un trabajo longitudinal de seguimiento durante 3 años de niñas peripuberales (9 a 15 años), evaluando tanto la masa ósea como los niveles de vitamina D, se halló que las adolescentes con niveles de 25(OH)D en el tercio mayor tenían un mayor aumento de la

densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL) que las que presentaban niveles de 25(OH)D en el menor tercilo, encontrando un correlación positiva y significativa entre los niveles de 25(OH)D y el aumento de la DMO en CL.²²

Otro punto en estudio es si la suplementación con vitamina D influye en la masa ósea en estas etapas de crecimiento. Este tema ha sido evaluado en diferentes grupos etarios y poblacionales. En Dinamarca, con una suplementación de 200 UI de D₃ *versus* placebo en mujeres adolescentes caucásicas, no se observó diferencia en la DMO o el contenido mineral óseo (CMO) tanto de esqueleto total como de columna lumbar luego de un año.²³ Sin embargo una suplementación entre 200 y 2.000 UI de vitamina D en niños y niñas de El Líbano de 10 a 17 años se asoció con un aumento mayor de la DMO de CL, y CMO de cadera y trocánter sólo en el grupo de niñas premenárquicas y no niñas mayores o en los varones, atribuyendo esta diferencia parcialmente a niveles de vitamina D menores en las niñas.²⁴ También se ha investigado la influencia del antecedente de suplementación con vitamina D durante primer año de vida sobre la masa ósea en un grupo de niñas prepuberales, concluyendo que presentaban mayor DMO en el cuello y el trocánter femoral y la metáfisis radial las niñas que habían recibido vitamina D comparadas con aquellas sin suplementación.²⁵

Con el objeto de investigar el efecto de los niveles bajos invernales de vitamina D sobre la masa ósea pico, estudiamos un grupo de población adulta joven (18-30 años) de ambos sexos de que habían vivido en Ushuaia (54° S) durante su infancia, adolescencia y juventud, y que nunca recibieron suplemento con vitamina D (excepto algunos en el primer año de vida). Este grupo se comparó con un grupo similar en edad y sexo de residentes habituales de Buenos Aires (34° S), que posee todo el año una adecuada exposición a la radiación ultravioleta. En ambas poblaciones se evaluó la DMO de radio distal y ultradistal

y no se halló ninguna diferencia en la masa ósea entre ambas poblaciones.²⁶ Sin embargo, se encontró una DMO menor en radio distal en el subgrupo de mujeres de Ushuaia con ingesta habitual de calcio menor a 800 mg/día que en aquellas con ingesta cálcica superior a ese nivel.

Como conclusión general de este interrogante interesante, y que posee un gran campo de investigación futuro, considerando que el obtener una masa ósea pico óptima es uno de los objetivos para prevenir osteoporosis, podemos concluir que la asociación de vitamina D con pico de masa ósea podría variar según el área esquelética evaluada (hueso cortical o trabecular), el grupo etario estudiado (pre- o postpuberal), el estado nutricional de vitamina D previo a la suplementación, y la ingesta de calcio concomitante.

Adultos mayores y mujeres postmenopaúsicas osteoporóticas

Con el envejecimiento se producen varias alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y el metabolismo mineral en general. Existe una disminución de la formación de vitamina D por disminución del sustrato en la piel; se ha demostrado que ante el mismo estímulo de radiación ultravioleta el individuo mayor (entre 62-80 años) produce aproximadamente un 73% menos de vitamina D que el adulto joven, lo cual sumado a menor exposición a la radiación solar por disminución de la movilidad, y aún más por internación en geriátricos, conlleva menores niveles circulantes de 25(OH)D, con una alta incidencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D.^{1, 27} Paralelamente los niveles del metabolito activo [1,25(OH)₂D] disminuyen, así como su número de receptores intestinales y la absorción de calcio. Los niveles de PTH aumentan en respuesta a estos cambios, lo mismo que la resorción ósea, causando una disminución de la masa ósea. La insuficiencia/deficiencia tiene efecto sobre la función muscular, observándose mayor

número de caídas, las cuales favorecen –junto con los factores previamente nombrados– un aumento de las fracturas osteoporóticas (Figura 4).²⁸⁻³⁴

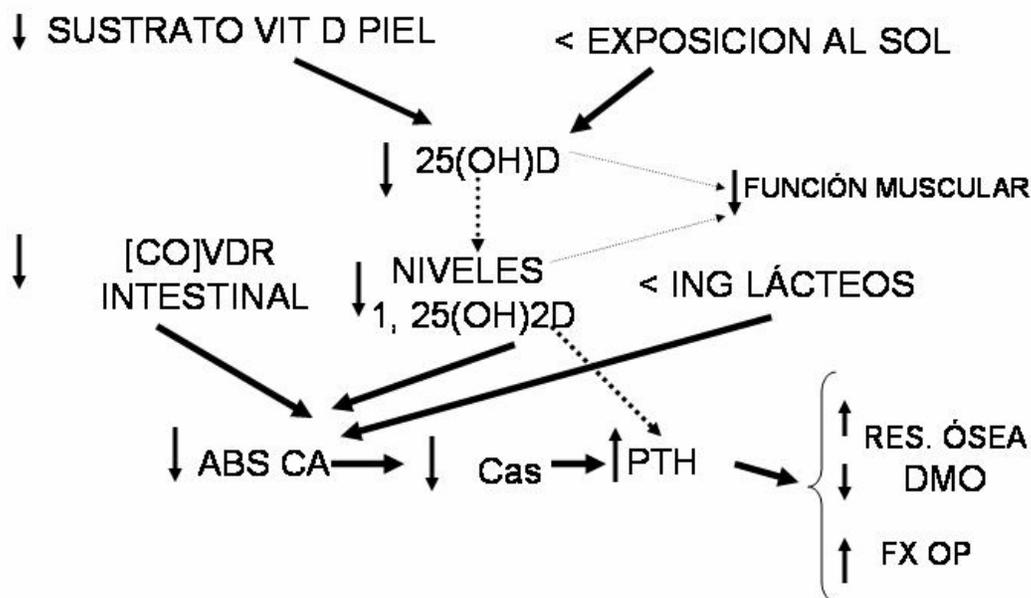


Figura 4: Modificaciones del metabolismo de la vitamina D con el envejecimiento (DMO: densidad mineral ósea; Fx OP: fracturas osteoporóticas; VDR: receptor de la vitamina D).

De acuerdo a la clasificación del estado nutricional de vitamina D^{2,3} nombrada en la introducción se han propuesto diferentes niveles de corte. La deficiencia de vitamina D se ha establecido mayoritariamente en niveles inferiores a 10 ng/ml. El nivel de 25(OH)D a partir del cual comienzan a aumentar los niveles de PTH se ha comunicado en un rango amplio, entre 12 y 44 ng/ml.³³⁻³⁵ Como consenso más aceptado en la actualidad, se pueden establecer los niveles de insuficiencia en un rango entre 10 ng y 30 ng/ml, y los niveles mínimos necesarios/ óptimos de 25(OH)D a partir de 30 ng/ml.³ Si consideramos los

niveles de deficiencia (<10-12 ng/ml), la incidencia reportada en Europa y EUA está entre 24 y 65%,^{28, 36, 38, 39} y en el estudio realizado por la AAOMM en la Argentina (publicado en este mismo número) entre el 2 y 14%. Si tomamos como punto de corte el nivel de 30 ng/ml, la población con niveles inferiores se eleva en estos grupos al 53-99%.^{28, 36, 38-40}

En un estudio multicéntrico reciente que incluyó a 2.589 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis de 18 países (Europa, Latinoamérica, Medio Oriente, Asia, Oceanía y América del Norte), se estableció que aproximadamente el 64% de las mujeres presentaba niveles de 25(OH)D menores de 30 ng/ml.⁴¹ Los factores de riesgo con mayor asociación con estos niveles inadecuados eran, entre otros: raza asiática, índice de masa corporal superior a 30 kg/m², vivir en latitudes alejadas del Ecuador, tener una salud delicada, no haber discutido previamente con su médico la importancia de la suplementación con vitamina D, poseer piel más oscura, no haber recibido suplementación con vitamina D o hacerlo en dosis menores a 400 UI.⁴¹

Las dosis efectivas de vitamina D publicadas para prevenir esta insuficiencia /deficiencia de vitamina D varían entre 800 y 1.000 UI/día, o pueden ser dosis únicas de 50.000 UI.^{35, 36, 42-45} Los efectos de esta suplementación son: aumento de los niveles de 25(OH)D, disminución de los niveles de PTH y de los marcadores de resorción ósea, aumento o mantenimiento de la DMO y disminución de las caídas y de la incidencia de fracturas osteoporóticas, tema tratado con mayor profundidad en el capítulo de Diana González en este número. Otro punto en revisión es el tipo de vitamina D a utilizar, ya que si bien clásicamente la vitamina D₂ o ergocalciferol y la vitamina D₃ o colecalciferol se han considerado equivalentes, trabajos recientes mostrarían una acción mayor de la suplementación con vitamina D₃.^{46, 47}

También es importante un adecuado nivel de vitamina D como coadyuvante de otros tratamientos en pacientes osteoporóticos.⁴⁸

Como conclusión final, tanto la evaluación del estado nutricional de vitamina D como su corrección son temas fundamentales para la salud ósea en las diferentes etapas de la vida. Existe una actual controversia sobre qué niveles de 25(OH)D son los adecuados –aunque básicamente se acuerda que deberían ser superiores a 30 ng/ml–, sobre qué dosis utilizar para alcanzarlos, y si estas dosis son equivalentes para vitamina D₃ y vitamina D₂.

(Recibido y aceptado: octubre de 2005)

Referencias

- 1) Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone. That is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
- 2) Mc Kenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: Means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 2): 3-6.
- 3) Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 713-6.
- 4) Ashraf S, Mughal MZ. The prevalence of rickets among non-caucasian children. *Arch Dis Children* 2002; 87: 263-4.
- 5) Pederson P, Michaelsen KF, Mogaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta Paed* 2003; 92: 87-90.
- 6) Bonet Alcaina M, López Segura N, Besora Angurel R, et al. Rickets in Asian immigrants during puberty. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 264-7.

- 7) Oliveri MB, Ladizesky M., Sotelo F, et al. Nutritional rickets in Argentina. En: *Rickets. Nestle Nutrition Workshops*. New York:Raven Press 1991; 21: 233-46.
- 8) Garabedian M, Vainsel M, Mallet E, et al. Circulating vitamin D metabolite concentrations in children with nutritional rickets. *J Pediatr* 1983; 103: 381-6.
- 9) Pettifor JM, Isdale JM, Sahakian J y col: Diagnosis of subclinical rickets. *Arch Dis Children* 1980; 55: 155-7.
- 10) Ladizesky M, Lu Z, Oliveri MB, et al. Solar ultraviolet-B radiation and photoproduction of vitamin D in Central and Southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* 1995; 10:545-9.
- 11) Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen C, et al. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993; 20: 99-108.
- 12) Paunier L. Prevention of rickets. En: *Rickets. Nestle Nutrition Workshops*. New York:Raven Press 1991; 21: 263-72.
- 13) Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para optimizar la masa ósea en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2000; 98: 214-6.
- 14) Gartner LM, Greer FR. revention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003; 20: 908-10.
- 15) Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djegri N, Garabedian M. Vitamin D prophylaxis during infancy: Comparison of the long term effects of three intermittent doses (15, 5 or 2.5 mg). *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 393-6.

- 16) Markestad T, Hess V, Siebenhuner M, et al. Intermittent high dose vitamin D prophylaxis during infancy: Effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 652-8.
- 17) Oliveri MB, Cassinelli H., Ayala M, Mautalen CA. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150,000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 807-10.
- 18) Guillemant J, Taupin P, Le M, et al. Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int* 1999; 10: 222-5.
- 19) Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002; 30: 771-7.
- 20) Marcelli C, Souquières G, Sabatier JP, et al. Vitamin D and bone mineral acquisition in females during adolescence. *Osteoporos Int* 1998; 8: S3-S42.
- 21) Kristinsson JO, Valdimarson O, Sigurdsson G, et al. Serum 25(OH) D levels and bone mineral density in 16-20 year-old girls: Lack of association. *J Intern Med* 1998; 243: 381-8.
- 22) Lehtonen-Veromaa MKM, Möttönen TT, Nuotio IO, et al. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: A 3-yr prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1446-53.
- 23) Molgaard C, Lamberg-Allardt C, Cashman K, et al. Does vitamin D supplementation to healthy Danish Caucasian girls affect bone mineralization? *J Bone Miner Res* 2004; 19(Suppl 1): S323.

- 24) El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Impact of vitamin D supplementation on musculoskeletal parameters in adolescents: A randomized trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19(Suppl 1): S13.
- 25) Zamora S, Rizzoli R, Belli D, et al. Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepuberal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4541-4.
- 26) Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, et al. Peripheral bone mass is not affected by Winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 220-4.
- 27) Mc Kenna M. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
- 28) Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high turnover in Winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-33.
- 29) Dawson-Hughes B, Harris A, Krall E, Dallal G: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Eng J Med* 1997; 337: 670-6.
- 30) Brazier M, Kamel S, Malmer M, et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject: Effect of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1753-61.
- 31) Le Boff MS, Kohlmer L, Hewitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-11.

- 32) Bischoff H, Stahelin H, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51.
- 33) Bouillon RA, Aurweersch MD, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: Seasonal substrate deficiency causes 1,25(OH)₂ cholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 755-63.
- 34) Gloth FM, Gunberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274: 1683-6.
- 35) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
- 36) Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
- 37) Haden ST, Fuleihan GE-H, Angell JE, Cotran NM, LeBoff MS. Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 275-9.
- 38) Ooms ME, Lips P, Roos JC, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1177-84.
- 39) Van der Wielen RPJ, Löwik MRH, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
- 40) Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.

- 41) Rizzoli R, Eisman JA, Ljuggren O, et al. Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: An international study. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (S1): S378.
- 42) Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
- 43) Adams JS, Kantorovich V, Wu C, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2729-30.
- 44) Mastaglia S, Oliveri B, Parisi MS, Cristófari A, Mautalen C. 10,000 UI of oral vitamin D₂ per day are required to rapidly reach adequate 25OHD levels in osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 2003; 18(S2): S55.
- 45) Trivedi DP, Doll R, Tee Khaw K. Effect of four monthly oral vitamin D (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomized double-blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469-74.
- 46) Trang HM, Cole DEC, Rubin LR, et al. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 854-85.
- 47) Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP: Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
- 48) Yamanaka M, Ishijima M, Tokita A, et al. Importance of the understanding of the 25-hydroxyvitamin D status for the alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(S1): S463, M495.

25-HIDROXIVITAMINA D: ASPECTOS METODOLÓGICOS Y NIVELES ÓPTIMOS

ERICH FRADINGER*

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires

Resumen

En la práctica bioquímica son comunes los problemas de estandarización, especificidad, sensibilidad, sensibilidad funcional, matriz, incertidumbre, etc. El dosaje de 25-hidroxivitamina D (25D) no escapa a estos problemas. Los ensayos sin cromatografía previa dan valores más elevados, ya que no se separan metabolitos que interfieren en la reacción. Con cromatografía previa en fase reversa o normal se ha obviado este problema. Los radioinmunoensayos y los ensayos quimioluminiscentes (competitivos) automáticos han simplificado este proceso. Tanto HPLC como cromatografía gaseosa seguida de espectrometría de masa se han propuesto como métodos de referencia, pero es difícil realizarlos en laboratorios convencionales. La diversidad de métodos utilizados durante los últimos 20 años y la falta de un estándar de referencia internacional de 25D nos impone analizar en cada trabajo qué método se ha usado y evitar hacer comparaciones entre ellos, más aún si no se conoce algún factor de corrección que los haga comparables. Es muy importante evaluar con sumo cuidado la especificidad de cada ensayo. Si bien los insertos de los *kits* disponibles indican que reconocen tanto la 25D₃ como la 25D₂, esto no es así en todos los casos.

Hay una diferencia entre rango de referencia de 25D y rango “saludable” u “óptimo” de 25D. La distribución de los valores de 25D en una población, si bien típica, no puede considerarse dentro de la normalidad. Por esto se han descrito distintos criterios para definir el nivel óptimo de 25D. Uno de ellos es evaluar la relación entre parathormona (PTH) y 25D y definir a qué valor de 25D la PTH alcanza máxima supresión (si bien hay trabajos que no encuentran dicha supresión). Utilizando este criterio se han publicado distintos valores de 25D por varias razones, entre ellas los distintos métodos usados. Basado en algunos de estos trabajos, en los resultados sobre la disminución de la tasa de fractura con suplementos de vitamina D, y en otros criterios, el consenso actual del valor óptimo de 25D es muy superior al tradicional corte de 10-12 ng/ml, y promedia los 30 ng/ml.

Palabras clave: 25-hidroxivitamina D; métodos; niveles séricos

Summary

25-HYDROXYVITAMIN D: METHOLOGICAL ASPECTS AND OPTIMAL SERUM LEVELS

In biochemical practice problems such as standardization, specificity, sensitivity, functional sensitivity, matrix, uncertainty, etc., are relatively common. Assay of 25-hydroxyvitamin D(25D) is not free of these problems. Assay systems without prior chromatography give higher values, due to lack of separation of interfering metabolites. With prior chromatography –either normal or in reverse phase– this problem is obviated. Radioimmunoassays, enzymeimmunoassays and automated assays have simplified the process. Both HPLC and gas chromatography, followed by mass spectrometry, have been proposed as reference methods, but they are difficult to perform in conventional laboratories. The variety of methods used along the last 20 years and the absence of an international 25D reference standard makes it necessary to evaluate, in every publication, which method has been employed; also, comparisons between papers should be made with caution, specially if no correction factor is known. Assay specificity should be always considered carefully. Although kit inserts claim that both 25D₃ and 25D₂ are recognized, this is not so in every case. There is a difference between the reference range and the “healthy” or “optimal” level of 25D. The distribution of 25D values in a population, although typical, cannot be considered normal. Because of this, different criteria have been described to define which is the optimal 25D level. One of them is to evaluate the relation between

* Dirección postal: Libertad 836, 1er. piso, (1012) Buenos Aires. Correo electrónico: efradinger@idim.com.ar

PTH and 25D, and to define at which 25D level PTH is maximally suppressed (although some studies have not found such suppression). Using this criterion, and based on some of the most recent papers examining the decrease in fracture rates with vitamin D supplements, as well as other elements, there is consensus nowadays that the optimal level of 25D is well above the traditional 10-12 ng/ml cut-off, and averages 30 ng/ml.

Key words: 25-hydroxyvitamin D; methods; serum levels

Introducción

Es muy común en la práctica bioquímica enfrentar problemas de estandarización en cada lote, matriz, especificidad, sensibilidad, variabilidad intra-individual, incertidumbre, etc. Tres laboratorios en Argentina participan del control externo de calidad de vitamina D (DEQAS) con sede en Londres. Un solo vistazo a los valores de 25-hidroxivitamina D (25D) que se reciben cada tres meses es suficiente para concluir que la 25D no es ajena a la mayoría de los problemas mencionados. También hay que tener en cuenta la falta de un estándar internacional de referencia de 25D, las distintas metodologías que existen para dosar 25D y la experiencia que cada usuario tenga con un ensayo.

Métodos de medición de 25D

- 1) Métodos directos sin cromatografía.
- 2) Métodos cromatográficos a baja presión
- 3) Métodos cromatográficos a alta presión (HPLC)
- 4) Inmunoensayos (RIA, ELISA)
- 5) Métodos automáticos
- 6) Espectrometría de masa.

- 1) Estos métodos fueron los primeros en utilizarse en la medición de 25D. Consisten en la precipitación, (en general con etanol) de las proteínas séricas, y el dosaje de 25D en el sobrenadante. En general utilizaban como proteína ligadora sueros diluidos de rata normal o con déficit de vitamina D o suero humano. Al ser un método directo, no purifican las distintas fracciones que pueden interferir en el ensayo de 25D, y además tienen un efecto “matriz” muy importante. Es decir, en el extracto etanólico quedan sustancias interfirientes y esto genera resultados más altos que los obtenidos con otros métodos que sí purifican las distintas fracciones. En la Figura 1 puede verse el gráfico de Bland y Altman comparando un método directo *versus* un método cromatográfico. Se ve claramente que un método mide hasta 15 o 20 ng/ml más que otro. Muchos autores en trabajos muy conocidos han utilizado este método,¹⁻⁶ por lo que hay que tener en cuenta estos resultados si los queremos comparar con otros trabajos.

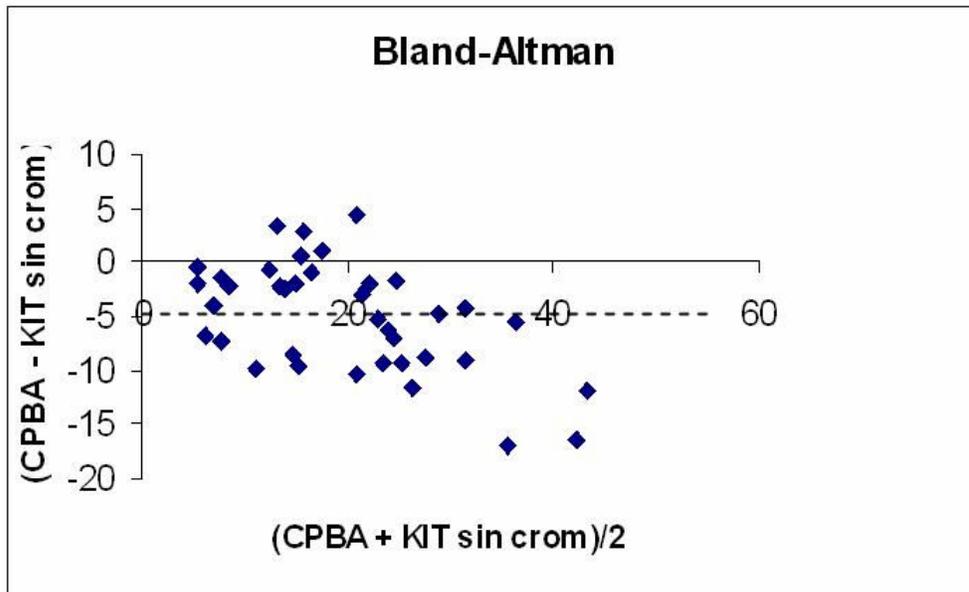


Figura 1. Gráfico de Bland y Altman comparando un método con purificación cromatográfica (CPBA) y un método directo sin cromatografía (kit sin crom).

- 2) Estos métodos incorporaron, luego de la precipitación, la cromatografía a baja presión, con cartuchos de sílica o combinación de cartuchos de C18 y sílica. Con distintos solventes se purifica exclusivamente la 25D y se eliminan los metabolitos que interfieren en la reacción, superando los problemas de los ensayos directos. Como agente ligante en general utilizan lo mismo que los ensayos directos.
- 3) Los métodos de HPLC en fase normal o reversa han sido utilizados en importantes trabajos de investigación. La cuantificación es por absorción al ultravioleta; los distintos tiempos de retención de las moléculas permiten separar los interferentes de la reacción y discriminan entre el 25-hidroxicolecalciferol (25D₃) y el 25-hidroxi-ergocalciferol (25D₂). Los resultados son comparables con los ensayos con cromatografía a baja presión, si bien estos últimos no discriminan las dos moléculas mencionadas.
- 4) Los inmunoensayos se desarrollaron a partir de antígenos que generaron anticuerpos específicos para 25D₃ y 25D₂. La iodación con ¹²⁵I de estos antígenos dio origen a varios ensayos comerciales actualmente utilizados en la rutina diaria.⁷ La Figura 2 muestra el gráfico de Bland y Altman comparando un método cromatográfico a baja presión *versus* un RIA comercial. El sesgo aquí es nulo, lo que muestra que la incorporación de anticuerpos ha superado los problemas de purificación, permitiendo dejar de lado los métodos cromatográficos.

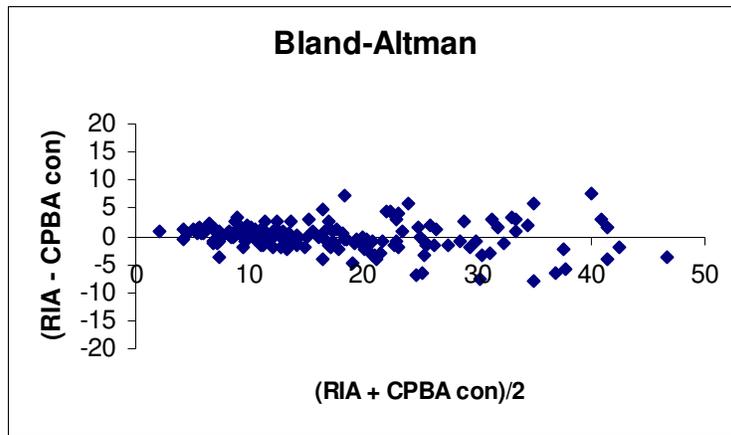


Figura 2. Gráfico de Bland y Altman comparando un radioinmunoensayo (RIA) y un método con purificación cromatográfica (CPBA con).

- 5) Dos métodos automáticos están disponibles actualmente. Uno de ellos es un ensayo directo y el agente ligante es la proteína transportadora de vitamina D humana. Al ser un ensayo directo, no es sorprendente que sus resultados sean mayores comparados con otros métodos.^{8, 9} Recientemente se ha publicado un trabajo –y es de esperar que se publiquen más con este método–,¹⁰ por lo que la comunidad médica debe conocer estos detalles metodológicos y analizar con precaución estos resultados.¹¹ El otro método automático utiliza el mismo anticuerpo que un RIA comercial muy difundido en la actualidad. Trabajos preliminares han arrojado valores menores a los RIA comerciales.
- 6) Si bien no hay método de referencia para 25D, la espectrometría de masa, asociada a cromatografía gaseosa o líquida, sea tal vez el método más exacto para su cuantificación.¹² Este método requiere de personal capacitado y no es el más adecuado para el uso rutinario.

Ante esta diversidad de métodos y resultados entre unos y otros, los valores de estado nutricional de vitamina D o los valores de 25D alcanzados luego de una suplementación determinada (con colecalciferol o ergocalciferol) deben manejarse o interpretarse con precaución. Una aproximación a la interpretación de estos problemas son los trabajos publicados en donde se comparan distintas metodologías.¹³ En este trabajo se describe que los métodos directos miden aproximadamente un 30% más que los métodos cromatográficos. En la Tabla 1 se detallan algunos trabajos muy citados en la literatura y sus respectivos métodos. Chapuy y col.¹ consiguen valores de 42 ng/ml con 800 UI de colecalciferol partiendo de valores basales de 16 ng/ml. Estos valores son altos comparados con otros estudios en los que los pacientes han recibido las mismas dosis. Aplicando el

factor de corrección correspondiente al uso de distinta metodología,¹³ el valor corregido a valores de RIA sería de 29 ng/ml.

Tabla1. Valores de 25D reportados por varios autores usando diversos métodos.

Autor	Referencia	Publicado ng/ml	“Corregido” ng/ml	Método
Chapuy y col.	1	42	29	DIRECTO
Krall y col.	3	38	26	DIRECTO
Dawson-Hughes y col.	14	44	31	DIRECTO
Tangpricha y col.	15	35	25	DIRECTO
Vieth y col.	16	24	24	RIA

Krall y col.³ describen que a valores de 25D de 38 ng/ml la parathormona suprime su variación estacional; este valor sería de 26 ng/ml. En otro trabajo, Dawson-Hughes y col.¹⁴ alcanza valores de 44 ng/ml con 700 UI de colecalciferol, que corregido sería de 30,8 ng/ml. Un trabajo del grupo de Holick describe que a finales del invierno, en Boston, individuos mayores de 50 años, con suplementos de 400 UI, tienen una media de 35 ng/ml.¹⁵ Corrigiendo nuevamente, obtendríamos un valor de 25 ng/ml. Este valor se acerca bastante a los valores publicados por Vieth y col. en Toronto, para un mismo grupo etario, con los mismos suplementos, pero no con metodología directa.¹⁶

Especificidad

En la piel se sintetiza vitamina D₃ (colecalciferol) y por suplementos farmacológicos podemos ingerir tanto vitamina D₃ como vitamina D₂ (ergocalciferol). A partir de estos sustratos, en el hígado se sintetiza 25D₃ y 25D₂, por lo que se necesitan métodos que puedan reconocer ambos metabolitos para la medición exacta del estado nutricional de vitamina D.

No existen mayores problemas con la medición de 25D₃, todos los métodos la reconocen perfectamente. Hay equipos comerciales que sólo reconocen esta molécula y no reconocen

a la 25D₂. Esta información está descripta en el inserto de los *kits*, por lo que simplemente hay que leer estos insertos. En la Figura 3A se muestra la asociación entre un método que sólo reconoce a la 25D₃ (eje *y*) y un método que reconoce ambas moléculas (eje *x*). Los pacientes elegidos sólo tienen 25D₃ circulante ya que no consumen vitamina D₂. El elevado coeficiente de correlación nos indica que no hay diferencias entre ambos métodos. En la Figura 3B se muestran los dos métodos anteriores, pero con pacientes que han tomado vitamina D₂. Claramente la correlación se ha perdido y se pueden cometer errores graves, tales como informar con un método (eje *y*) niveles de 10 ng/ml, cuando en realidad el paciente tiene 60 ng/ml (eje *x*).

En cuanto a la especificidad con la 25D₂, debemos tener más precauciones. Existen en la literatura reportes en donde se describe la existencia de *kits* comerciales que no reconocen en un 100% la 25D₂.^{17, 18} También hay reportes que indican que el método automático directo no reconoce totalmente la 25D₂.¹⁹ Esto ha sido reconocido por el fabricante y expresamente lo advierte a sus usuarios.

La molécula 24,25-dihidroxitamina D circula en concentraciones muy bajas en el organismo (1-4 ng/ml). Sin embargo, al hablar de especificidad, es necesario recalcar que todos los *kits* comerciales cruzan un 100% con esta molécula.

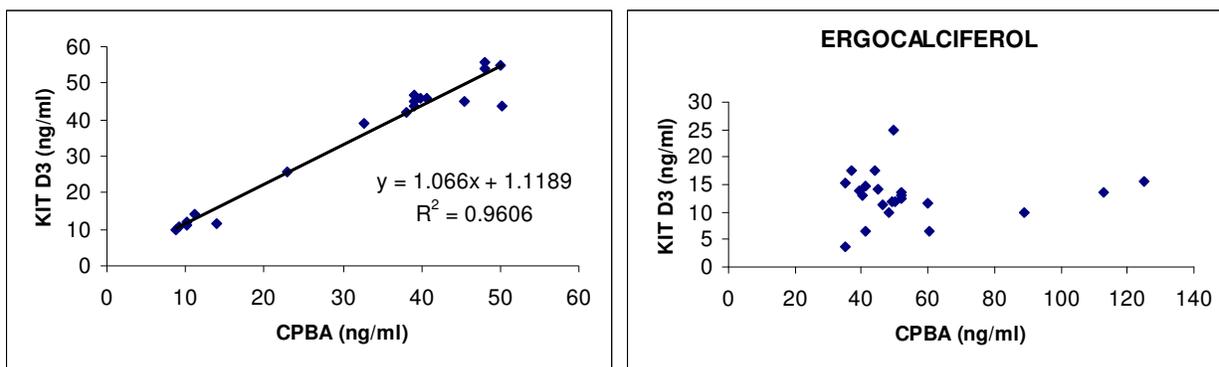


Figura 3A (izq.). Comparación entre un método que sólo reconoce 25D₃ (eje *y*) vs. un método cromatográfico que reconoce 25D₃ y 25D₂ en pacientes que no consumen ergocalciferol.

Figura 3B (der.). Comparación entre un método que sólo reconoce 25D₃ (eje *y*) vs. un método cromatográfico que reconoce 25D₃ y 25D₂ en pacientes que consumen ergocalciferol.

Niveles óptimos de 25D

La 25D no está bajo control homeostático y sus niveles en sangre dependen de muchas variables ambientales (latitud, vestimenta, melanina, uso de pantallas solares, etc.). Por lo tanto un rango de referencia no es de mucha utilidad. La mayoría de los *kits* sugieren un rango de normalidad de 9-10 hasta 40-50 ng/ml. Un valor de, por ejemplo, 14 ng/ml puede ser frecuente, pero no “normal”.

Desde hace unos años se ha intentado incorporar el concepto de niveles “saludables” y no “normales” de 25D. Distintos criterios han sido usados para hallar un valor óptimo (o de “corte”) de 25D:

- 1) Correlación entre 25D y 1,25-dihidroxitamina D (1,25D): el valor óptimo sería la concentración de 25D por sobre el cual la 1,25D ya no aumenta.
- 2) Valor de 25D hasta que la 1,25D aumenta luego de suplementación con colecalciferol.
- 3) Relación positiva entre 25D y densidad mineral ósea: el valor de 25D por sobre el cual la asociación entre 25D y densidad mineral llega a un *plateau*.
- 4) Valor de 25D por debajo del cual la PTH empieza a aumentar poblacionalmente. Por encima de ese valor, la relación PTH vs. 25D llega a un *plateau*.

El criterio número 4 es el que más ha sido citado en la literatura. Es muy conocido el trabajo de Chapuy y col.²⁰ donde se describe que la PTH comienza a aumentar poblacionalmente por debajo de niveles de 25D de 31 ng/ml. También el trabajo de Dawson Hughes y col.² donde el valor de corte según este criterio sería 40 ng/ml. Un trabajo muy interesante, dinámico, es el publicado por Malabanan y col.²¹ en el cual los pacientes con valores basales de 20 ng/ml de 25D, luego de recibir 50.000 UI por semana de vitamina D₂, no modificaron los niveles de PTH. Por lo tanto, el valor óptimo según este trabajo sería de 20 ng/ml.

Si bien las edades de los individuos estudiados en estos trabajos difieren, es necesario aclarar que estos trabajos han usado distintos métodos para medir 25D, lo cual puede explicar parte de la gran diferencia entre los distintos valores de corte.

Utilizando otros modelos estadísticos no se ha encontrado un *plateau* entre PTH y 25D,¹⁶ por lo cual deberíamos elevar indefinidamente el valor de 25D para seguir bajando la PTH circulante.

Es bien conocida la clasificación de McKenna y col.²² en la cual se define deficiencia (menor de 10 ng/ml), insuficiencia (menor de 20 ng/ml), hipovitaminosis D (menor de 40 ng/ml) y niveles deseables (mayor de 40 ng/ml). Este estudio se hizo con los datos de 22 trabajos, los cuales utilizaban todas las metodologías existentes para medir 25D. Conociendo todas las diferencias metodológicas y los problemas arriba expuestos, habría que tomar con cierta precaución dicha clasificación.

En un intento de simplificar ésta y otras clasificaciones,²³ Hollis ha sugerido definir como deficiencia de vitamina D a todo valor menor a 30 ng/ml, niveles adecuados de 30 a 100 ng/ml y toxicidad a valores mayores a 100 ng/ml.²⁴

Al seleccionar trabajos en donde se utiliza la misma metodología para medir 25D, surgen evidencias que reafirman los 30 ng/ml como valor de corte. Entre ellos, el ya citado trabajo de Chapuy y col.²⁰ el trabajo de Heaney y col. en donde se muestra que la absorción de calcio (medida por métodos indirectos) varía dentro del rango de referencia de 25D y que

es mayor a 30 ng/ml,²⁵ el trabajo de Trivedi y col., en donde el efecto antifractura es obtenido a valores cercanos a 30 ng/ml;²⁶ el trabajo de Bischoff-Ferrari y col., en el cual los cambios máximos de densidad mineral ósea se dan en estos valores de 25D.²⁷

Conclusiones

Son pre-requisitos indispensables para la estandarización de un ensayo la existencia de un estándar de referencia internacional y un método de referencia. En el caso de la 25D ambos requisitos no están disponibles, por lo que es muy difícil la comparación entre ensayos. Son muy útiles en estos casos los controles de calidad internacionales y los trabajos de comparación de distintos métodos. Dejando de lado estas dificultades, existen evidencias de que el valor óptimo de 25D debe ser mayor o igual a 30 ng/ml.

(Recibido: agosto 2005. Aceptado: septiembre 2005)

Referencias

- 1 Chapuy MC, Arlot ME, Duboef F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
- 2 Dawson Hughes B, Harris S, Dallal G. Plasma calcidiol, season and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67-71.
- 3 Krall E, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal G, Dawson Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989; 321: 1777-83.
- 4 Barger-Lux M, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4952-6.
- 5 Harris S, Soteriades E, Dawson-Hughes B. Secondary hyperparathyroidism and bone turnover in elderly blacks and whites. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3801-4.
- 6 Heaney RP, Barger-Lux M, Dowell M, Chen T, Holick MF. Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4111-6.
- 7 Hollis BW, Kamerud JQ, Selvaag SR, Larenz JD, Napoli JL. Determination of vitamin D status by radioimmunoanalysis with an ¹²⁵I-labeled tracer. *Clin Chem* 1993; 39: 529-33.
- 8 Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3152-57.
- 9 Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the International Vitamin D External Quality Assessment Scheme. *Clin Chem* 2004; 50: 2195-7.
- 10 Holick MF, Siris E, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
- 11 Fradinger E. 25-OH-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 (En prensa).

- 12 Vogeser M, Kyriatsoulis A, Huber E, Kobold U. Candidate reference method for the quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by LC-Tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2004; 50: 1415-7.
- 13 Lips P, Chapuy M, Dawson-Hughes B, Pols H, Holick M. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999; 9: 394-7.
- 14 Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 year of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
- 15 Tangpricha V, Pearce E, Chen T, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-62.
- 16 Vieth R, Ladak Y, Walfish P. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 185-91.
- 17 Hollis B. Comparison of commercially available 125 I-based RIA methods for the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Clin Chem* 2000; 46: 1657-61.
- 18 Glendenning P, Noble J, Taranto M, et al. Issues of methodology, standardization and metabolite recognition for 25-hydroxyvitamin D when comparing the Diasorin radioimmunoassay and the Nichols Advantage automated chemiluminescence protein-binding assay in hip fracture cases. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 546-51.
- 19 Leventis P, Garrison L, Sibley M, et al. Underestimation of serum 25 hydroxyvitamin D by the Nichols Advantage assay in patients receiving vitamin D replacement therapy. *Clin Chem* 2005; 51: 1072-4.
- 20 Chapuy M.C, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
- 21 Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
- 22 McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 2): S3-6.
- 23 Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-72.
- 24 Hollis B. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317-22.
- 25 Heaney R, Dowell M, Hale C, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-6.
- 26 Trivedi D, Doll R, Khan K. Effect of four monthly oral vitamin D₃ supplementation on fracture and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *Br Med J* 2003; 326: 469-74.
- 27 Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, Orav E, Dawson-Hughes B. Positive association between 25(OH)D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116: 634-9.

VITAMINA D: ACCIONES NO CLÁSICAS

MARÍA JOSEFINA POZZO*

*Servicio de Endocrinología y Metabolismo,
Hospital Alemán de Buenos Aires.*

Resumen

La vitamina D es una hormona esteroidea fundamental para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto a lo largo de toda la vida. Niveles adecuados de vitamina D se obtienen a través de la dieta y fundamentalmente de la exposición solar. Posteriormente a la absorción o a la producción en la piel, es metabolizada en el hígado a 25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D₃] y luego en riñón a 1,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃]. Esta última interactúa con su receptor nuclear (VDR) en intestino y hueso para mantener la homeostasis cálcica. El VDR se encuentra además en una variedad de células y tejidos que incluyen linfocitos, células musculares estriadas, corazón, páncreas, piel, cerebro, gonadas, etc. La interacción de 1,25(OH)₂D₃ con estos receptores es responsable de numerosos efectos fisiológicos recientemente conocidos. Algunos tejidos como mama, próstata, colon y piel poseen la enzima 1 α -hidroxilasa y por lo tanto la capacidad de producir 1,25(OH)₂D₃ localmente. Evidencias epidemiológicas crecientes demuestran la relación entre vivir a mayores latitudes y el riesgo de sufrir varias enfermedades. Esta asociación parece estar relacionada con la síntesis de vitamina D mediada por la radiación ultravioleta B (UVB). Los mecanismos íntimos de las diferentes patologías y su asociación con la vitamina D han comenzado a dilucidarse en los últimos años. La deficiencia de vitamina D tiene una alta prevalencia en la población en general, siendo de particular riesgo los niños alimentados con leche materna, los que habitan en altas latitudes y las personas de mayor edad. La misma es subdiagnosticada o sus síntomas (muchas veces sutiles) se confunden con los de otras enfermedades. No sólo produce raquitismo en los niños, osteomalacia y osteoporosis en adultos, sino que puede tener efectos negativos sobre la salud a largo plazo. Las posibles consecuencias del déficit crónico incluyen: riesgo aumentado de sufrir enfermedades autoinmunes (diabetes, esclerosis múltiple), hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer (próstata, mama, colon), entre otras.

Palabras clave: vitamina D; deficiencia; enfermedades autoinmunes; cáncer; hipertensión arterial; función muscular

Summary

Vitamin D is a steroidal hormone, essential for the development, growth, and maintenance of the skeleton. Adequate levels of this vitamin are obtained through the diet and especially through exposure to sunlight. After intestinal absorption of ingested vitamin, or following photoproduction in the skin, it is metabolized in the liver to 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃], and then in the kidney to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃]. The latter interacts with its nuclear receptor (VDR) in gut and bone, thus contributing to calcium homeostasis. The VDR is present also in several cells and tissues, including striated muscle, lymphocytes, heart, pancreas, skin, brain, gonads, etc. The interaction of 1,25(OH)₂D₃ with these receptors is responsible for several recently identified physiological responses. Some tissues such as breast, prostate, colon, and skin have the enzyme 1 α -hydroxylase and can produce 1,25(OH)₂D₃ locally. Mounting epidemiological evidence demonstrates the association of living at high latitudes and an increased risk of several diseases. Such associated appears to be linked to decreased generation of vitamin D₃ in the skin due to less exposure to ultraviolet B radiation. The pathophysiological mechanisms of these entities have begun to be revealed in recent years. Deficiency of vitamin D is quite prevalent in the general population, with several high-risk subpopulations, such as lactating infants, people living at high latitudes, and the

* Dirección postal: Pueyrredón 164, (1118) Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: mjpozzo@fibertel.com.ar

elderly. Hypovitaminosis D is frequently underdiagnosed. It can induce rickets in children, osteomalacia and osteoporosis in adults, and can have untoward effects on general health in the long run. Possible consequences are: autoimmune diseases (diabetes, multiple sclerosis), hypertension, and some types of cancer (prostate, breast, colon).

Key words: vitamin D; deficiency; autoimmune diseases; cancer; hypertension; muscle function

La vitamina D es fundamental para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento de la salud del esqueleto desde el nacimiento hasta la muerte. La principal función de la vitamina D es mantener la homeostasis cálcica.

Estrictamente hablando la vitamina D no es una vitamina, ya que es producida en cantidades adecuadas en la piel dependiendo de suficiente exposición solar (rayos ultravioleta B [UVB]) y de la superficie de piel expuesta. La producción dérmica es regulada de tal manera que cuando hay exceso de exposición a UVB se producen metabolitos inactivos que evitan que se generen cantidades excesivas y por lo tanto intoxicación. La vitamina D debería ser considerada como una hormona producida en la piel y metabolizada a compuestos más activos en hígado, riñón y otros tejidos. En el hígado la vitamina D es hidroxilada a 25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D] y ésta posteriormente hidroxilada en el riñón a 1 α ,25(OH)₂D₃. La hidroxilación renal está estrechamente regulada, siendo aumentada por la PTH, hipocalcemia e hipofosfatemia e inhibida por la misma 1,25(OH)₂D₃.

El primer paso en el entendimiento de la acción de la forma activa de la vitamina D fue el descubrimiento de su receptor (VDR) por Brumbaugh 1974 y Kream 1975 en células de intestino, osteoblastos y células renales.

En 1979 Stumpf y col. reportaron que una gran mayoría de los tejidos de ratas deficientes en vitamina D concentraban ³H-1,25(OH)₂D₃ en sus núcleos. Esta localización se producía en células hasta ese momento no consideradas *target*. A partir de estos descubrimientos se comenzó a sospechar que la vitamina D tiene funciones que van más allá del metabolismo del calcio y del fósforo.^{1,2}

La clonación de la 1 α -hidroxilasa por Kitanaka y col. en 1998 permitió explorar la posibilidad de que otros tejidos, además del riñón, tuvieran la capacidad de producir 1,25(OH)₂D₃.³ Hoy es ampliamente conocido que muchos tejidos en el organismo, incluyendo próstata, colon, piel y osteoblastos tienen la capacidad de expresar 1 α -hidroxilasa y por lo tanto de sintetizar 1,25(OH)₂D₃ localmente.⁴⁻⁶ Aunque las funciones fisiológicas de esta hormona a nivel local no se conocen en profundidad, crecientes evidencias sugieren que es necesaria para el mantenimiento de la salud celular.⁷

El propósito de esta revisión es poner en perspectiva los beneficios adicionales de la vitamina D y el rol que su deficiencia juega en el aumento del riesgo de sufrir muchas enfermedades que incluyen: tipos comunes de cáncer (próstata, colon y mama), enfermedades autoinmunes (diabetes tipo 1) e hipertensión arterial, entre otras.

VITAMINA D Y SISTEMA INMUNOLÓGICO

Hasta 1980 nadie hubiese imaginado que la vitamina D podía jugar un rol en el sistema inmune. La primera evidencia de que los linfocitos activados contenían cantidades importantes de VDR fue establecida por Manolagas y su grupo. En los últimos años se han realizado muchos avances en el entendimiento del rol de la vitamina D en el sistema inmunológico y particularmente en la inmunidad mediada por células T.⁸

El rol de los compuestos derivados de la vitamina D como inmunosupresores, se ha evidenciado por su capacidad para evitar o suprimir enfermedades autoinmunes en modelos experimentales (encefalitis autoinmune, artritis reumatoidea, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple) cuando los animales susceptibles a estas enfermedades recibían 1,25(OH)₂D₃ tempranamente en la vida.

El VDR se encuentra en cantidades significativas en las poblaciones de macrófagos y linfocitos T, observándose las mayores concentraciones en las células inmaduras del timo y en los linfocitos maduros CD8.⁹ Existen numerosos estudios *in vitro* con células T y macrófagos que sugieren que el probable mecanismo inmunosupresor de 1,25(OH)₂D₃ es a través de la estimulación del factor de crecimiento TGF-β1 e interleukina 4 (IL-4), lo que a su vez suprimiría la actividad inflamatoria de las células T. La acción inmunosupresora parece ser específica y no interferir con la capacidad del animal de defenderse de infecciones oportunistas. La vitamina D no actuaría sobre el linfocito B, ya que éste no tiene cantidades significativas de VDR.

La hipercalcemia que producen estos compuestos sigue siendo un factor limitante en su utilización terapéutica. Se está en la búsqueda de verdaderos análogos sin efecto hipercalcemiante que mantengan su capacidad inmunosupresora *in vivo*.¹⁰

La observación experimental de que ratas diabéticas no obesas (que típicamente desarrollan diabetes tipo 1) reducen en 80% el riesgo de desarrollar la enfermedad si reciben 1,25(OH)₂D₃ a lo largo de la vida, concuerda con algunos hallazgos en humanos. Hypponen y col. observaron que niños que en el primer año de vida recibieron 2.000 UI o más de vitamina D disminuyeron en un 80% el riesgo de desarrollar diabetes. El estudio fue realizado en Finlandia, que tiene la mayor incidencia de diabetes tipo 1 reportada en el mundo.¹¹ Otro estudio encontró una relación inversa entre el uso materno de aceite de hígado de bacalao y la frecuencia de diabetes 1 en los niños.¹²

Los niveles subóptimos de vitamina D en la infancia pueden modificar el riesgo de desarrollar diabetes más tarde en la vida, y esto podría además extrapolarse a otras enfermedades autoinmunes.¹³

VITAMINA D Y CÁNCER

Desde hace muchos años se ha reconocido que las personas que viven a mayores latitudes tienen mayor riesgo de sufrir tipos comunes de cáncer. Las primeras observaciones al respecto fueron hechas por Apperly en EUA en 1941. A fines de los 80 y comienzos de los 90 varios investigadores reportaron que los individuos que vivían en mayores latitudes de EUA y Europa tenían mayor riesgo de sufrir cáncer de colon, próstata y mama.

Como el déficit de vitamina D es una de las consecuencias conocidas de vivir en mayores latitudes, era razonable sugerir que ambos (vivir en mayores latitudes y cáncer) estaban asociados a disminución de síntesis de vitamina D en la piel.

En 2001 Grant reportó que más del 25% de los casos de cáncer de mama podría atribuirse a déficit de rayos ultravioleta.¹⁴ Ahonen reportó que los hombres que están más expuestos al sol durante sus vidas desarrollan cáncer de próstata más tardíamente.

Por otro lado se le ha reconocido a la vitamina D un rol en la regulación de la diferenciación celular. Tanaka y col. reportaron que células preleucémicas de rata mostraban marcada inhibición del crecimiento y aumento en la maduración en presencia de 1,25(OH)₂D₃. Este mismo efecto fue observado por Smith y col. en queratinocitos humanos en cultivo. Esto condujo al tratamiento de la psoriasis (que es un estado hiperproliferativo de la piel) con 1,25(OH)₂D₃ y análogos derivados de la misma. Posteriormente varias observaciones mostraron el efecto antiproliferativo en células de cáncer de mama, melanoma y osteosarcoma.⁷

Se consideró por largo tiempo que el riñón era la única fuente de producción de 1,25(OH)₂D₃. Schwartz y col. observaron que cultivos de células de cáncer de próstata expresaban la maquinaria enzimática para convertir 25(OH)D₃ en 1,25(OH)₂D₃. A partir de esa observación, se ha visto que en un número importante de tejidos normales y neoplásicos (incluyendo colon, próstata, mama y pulmón) poseen la misma capacidad.⁴⁻⁶ La 1,25(OH)₂D₃ actuaría localmente en forma paracrina regulando el crecimiento celular y disminuyendo la actividad proliferativa.

Los mecanismos no han sido completamente dilucidados pero incluyen: regulación del ciclo celular, estimulación de la diferenciación, disminución de los estímulos que actúan sobre el crecimiento, inhibición de la angiogénesis y aumento de la apoptosis de células malignas. La exposición solar o el aumento de la ingesta de vitamina D aumenta los niveles circulantes de 25(OH)D, que actuaría como sustrato para la 1 α -hidroxilasa en los tejidos citados previamente, aumentando la producción local de 1,25(OH)₂D₃. El uso de 1,25(OH)₂D₃ como adjuvante en las enfermedades neoplásicas está limitado por el efecto hipercalcemiante cuando se indican las dosis suprafisiológicas requeridas. De todos modos, probablemente el rol de la vitamina D y sus metabolitos en lo referente a enfermedades malignas esté relacionado con la prevención del desarrollo de las mismas.²⁰

VITAMINA D Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Estudios epidemiológicos y clínicos de las últimas dos décadas sugieren una relación inversa entre la vitamina D y la tensión arterial y/o la actividad de renina plasmática. Datos del estudio INTERSALT revelaron una correlación linear entre el aumento de la tensión arterial y/o prevalencia de la hipertensión y las latitudes al norte o al sur del ecuador.¹⁵

Krause y col. reportaron que pacientes con hipertensión arterial leve expuestos a radiación UVB por tres meses tuvieron un aumento de 180% en los niveles de 25(OH)D y una reducción de la presión sistólica y diastólica similar a los que recibieron medicación antihipertensiva. En grupos similares que fueron expuestos a radiación UVA y que no aumentaron los niveles de 25(OH)D, no modificaron sus valores de tensión arterial.¹⁶ Numerosos estudios han mostrado la relación inversa entre niveles de 1,25(OH)₂D₃ y la tensión arterial o la actividad de renina plasmática en individuos normales e hipertensos. En estudios clínicos, el tratamiento con vitamina D redujo la tensión arterial en individuos añosos e hipertensos.¹⁷

Todas las anteriores fueron importantes observaciones, pero el mecanismo subyacente permanecía sin aclarar. Basados en las observaciones anteriormente descritas Li y col. plantearon la hipótesis que el receptor de vitamina D podía ser un regulador negativo de la expresión de la renina. Encontraron que la expresión de la renina y la producción de angiotensina II estaban aumentados varias veces en ratas que carecen de receptor de vitamina D (*VDR-null mice*). En ratas normales la inhibición de la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ por estroncio dietario llevó a aumento en la expresión de la renina, mientras que la inyección de 1,25(OH)₂D₃ tuvo el efecto opuesto. Encontraron que la regulación de la expresión de la renina es independiente del metabolismo del calcio y de la PTH y que el 1,25(OH)₂D₃ en cultivos celulares suprime en forma marcada la transcripción de la renina por un mecanismo mediado por VDR. Por lo tanto concluyen que 1,25(OH)₂D₃ es un novedoso regulador endocrino negativo del sistema renina-angiotensina.¹⁷⁻¹⁹

- ARTERIOSCLEROSIS

La arteriosclerosis está siendo considerada cada vez más como una enfermedad inflamatoria crónica que involucra al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleukina 6. La 1,25(OH)₂D₃ puede suprimir estas citoquinas *in vitro* y TNF- α se correlaciona en forma inversa con los niveles plasmáticos de 25(OH)D *in vivo*.²⁰

VITAMINA D Y MÚSCULO

Numerosos estudios en los últimos años avalan la hipótesis de que el déficit de vitamina D altera la función muscular y por lo tanto aumenta el riesgo de caídas. Esto adquiere particular

importancia en la población añosa. El efecto de la vitamina D sobre el músculo estriado parece estar más relacionado a la 25(OH)D que a la 1,25(OH)₂D₃, pero aún se requieren más estudios experimentales sobre los efectos celulares de la 25(OH)D.

La vitamina D ejerce una acción directa sobre el músculo esquelético a través de tres mecanismos:

- 1) Acción genómica: es la clásica, a través de unión de 1,25(OH)₂D₃ a su receptor nuclear, y compartida con las células blanco típicas
- 2) No genómicas: son rápidas y mediadas por un receptor de vitamina D unido a la membrana
- 3) A través de las variantes alélicas del receptor de vitamina D. Los polimorfismos de vitamina D pueden afectar la función muscular con una diferencia de 23% entre genotipos bb y BB de VDR en mujeres no obesas mayores de 70 años.²¹

La debilidad muscular y la hipotonía son signos característicos del raquitismo en los niños. En los niños mayores la debilidad puede presentarse como miopatía proximal. En los adultos la miopatía osteomalácica incluye los siguientes signos y síntomas: dolor muscular difuso (predominio en los músculos de la cintura pelviana), debilidad fundamentalmente proximal (predominio de flexo-extensión y abducción de la cadera y flexo-extensión de la rodilla). Todo lo anterior condiciona una marcha insegura y tambaleante, dificultad para levantarse de la silla e incapacidad para subir escaleras. El cuadro es de instalación muy lenta, con pérdida significativa de fuerza antes de que aparezca la debilidad y con fatiga muscular como única manifestación. Muchas veces la sintomatología es malinterpretada y adjudicada a enfermedades reumáticas inespecíficas, como polimialgia, fibromialgia o trastornos psíquicos.²²⁻²⁴

Biopsias musculares de pacientes con osteomalacia revelan atrofia de fibras musculares tipo II, con aumento de espacios interfibrilares, infiltración de grasa y fibrosis. Las fibras II, que son más fuertes y de respuesta rápida, son las primeras en reclutarse en movimientos rápidos. Esto podría explicar la tendencia a las caídas de los individuos añosos con déficit de vitamina D. Un estudio realizado en el Reino Unido sobre 400 pacientes mayores de 65 años que sufrieron al menos una caída en las ocho semanas previas al estudio, evidenció que 72% de la población tenía niveles de 25(OH)D₃ <20 ng/ml y que 31,8% tenía déficit severo (<12 ng/ml).²³

En un grupo de mujeres árabes habitantes de Dinamarca que usaban velo, Glerup y col. observaron que la fuerza muscular determinada por la contracción voluntaria máxima (CVM) correlacionaba significativamente con los niveles de 25(OH)D pero no con 1,25(OH)₂D₃. Comparada con las controles la CVM estaba reducida en 34% en las mujeres árabes deficientes de vitamina D y mejoraba con la suplementación a los seis meses. Estos autores concluyen que la miopatía es un signo prominente de la hipovitaminosis D y que puede existir compromiso muscular importante antes que aparezcan signos bioquímicos de compromiso óseo.²⁴

Un reciente metanálisis sobre el efecto de la vitamina D sobre las caídas concluye que la suplementación reduce el riesgo de caídas en individuos mayores, tanto ambulatorios como institucionalizados, en más del 20% (OR 0,78; IC 0,64-0,92).²⁵

El déficit de vitamina D se acompaña de hiperparatiroidismo secundario, el cual ejerce también influencia negativa sobre el músculo. Es muy probable que ambos factores contribuyan a la patogenia de la miopatía. En un estudio sobre 1.008 mujeres y hombres mayores de 65 años participantes en el *Longitudinal Aging Study Amsterdam*, Visser y col. demostraron que los niveles bajos de vitamina D y elevados de PTH aumentaban el riesgo de

sarcopenia. Se define a la sarcopenia como la pérdida de la fuerza y masa muscular que acompaña al envejecimiento.²⁶

VITAMINA D Y DIABETES TIPO 2

Algunos estudios han encontrado asociación entre deficiencia de vitamina D y diabetes tipo 2. La célula pancreática expresa VDR. El mecanismo patogénico podría ser un efecto sobre la sensibilidad a la insulina, la función de la célula β o ambas. Un estudio reciente en sujetos sin intolerancia a la glucosa realizado con la técnica del *clamp* hiperglucémico, reveló una correlación positiva entre los niveles de 25(OH)D y la sensibilidad a la insulina y un efecto negativo de la hipovitaminosis D sobre la función pancreática.²⁷

CONCLUSIONES

La deficiencia de vitamina D tiene una alta prevalencia en la población en general, siendo de particular riesgo los niños alimentados con leche materna, los que habitan en altas latitudes y las personas de mayor edad. La misma es subdiagnosticada, o sus síntomas, muchas veces sutiles y de insidiosa instalación, son atribuidos a otras enfermedades.

No sólo produce raquitismo en los niños, y osteomalacia y osteoporosis en adultos, sino que puede tener efectos negativos sobre la salud a largo plazo. Las posibles consecuencias del déficit crónico incluyen: riesgo aumentado de sufrir enfermedades autoinmunes (diabetes, esclerosis múltiple), hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer (próstata, mama, colon), entre otras.

Debe alertarse a la comunidad médica sobre la importancia de tratar y especialmente prevenir el déficit de vitamina D. La suplementación es simple y segura.

Las potenciales funciones fisiológicas de la vitamina D, según los conceptos actuales, se esquematizan en la Figura 1.

(Recibido: septiembre de 2005. Aceptado: octubre de 2005)

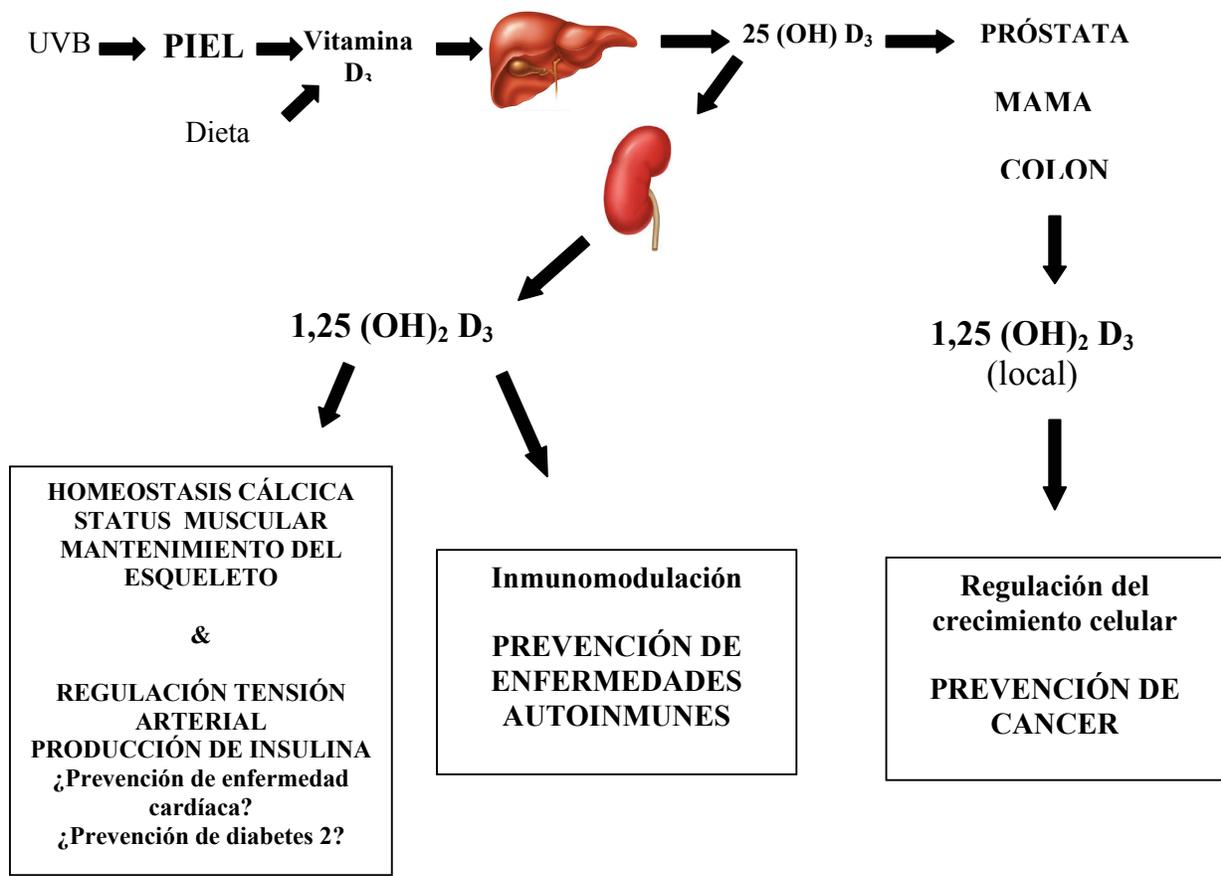


FIGURA 1. Esquema de las múltiples funciones fisiológicas potenciales de la vitamina D.
(Adaptado de Holick MF, *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71)

Referencias

- 1- Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307.
- 2- Stumpf WE, Sar M, Reid F, et al. Target cells for 1,25(OH)₂D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science* 1979; 206:1188-90.
- 3- Kitanaka S, Takeyama KI, Murayama A, et al. Inactivating mutations in the human 25-hydroxvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficient rickets. *N Engl J Med* 1988; 338: 653-61.
- 4- Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25 dihydroxyvitamin D₃ from 25 hydroxyvitamin D₃. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1988; 7: 391-5.
- 5- CrossHS, Bareis P, Hofer H, et al. 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early carcinogenesis. *Steroids* 2001; 66: 287-92.
- 6- Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW,et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001; 357: 1673-4.
- 7- Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-light hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
- 8- Manolagas SC, Prowedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25(OH)₂D₃ and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 1985; 43: 113-22.
- 9- Yu XP, Mocharla H, Hutsmyer GF, Manolagas SC. Vitamin D receptor expression in human lymphocytes. Signal requirements and characterization by Western blots and DNA sequencing. *J Biol Chem* 1991; 266: 7588-95.
- 10- DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-85.
- 11- Hyponen E, Laara E, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.
- 12- Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43: 1093-8.
- 13- Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.
- 14- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate dose of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867-75.
- 15- Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1979; 30: 150-6.
- 16- Krause R, Buhning M, Hopfenmühler W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
- 17- Li Y. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.
- 18- Li Y, Kong J, Wei M, et al. 1,25(OH)₂D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
- 19- Sigmund CD. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D₃ (Commentary). *J Clin Invest* 2002; 110: 155-6.
- 20- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 265-81.
- 21- Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly non-obese women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 2082-88.
- 22- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002; 13: 187-94.
- 23- Dhesi JK, MonizC, Close JC, et al. *Age Ageing* 2002; 31: 267-71.

- 24- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 419-24.
- 25- Bischoff-Ferrari HA, Dawson Hughes B, Willet WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta- analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
- 26- Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766-72.
- 27- Chiu KC, Chu A, Go VI, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.

Actualizaciones en Osteología Vol 1 (Nº inaugural): 34-39, 2005.

ACCIÓN DE LA VITAMINA D EN INTESTINO

ANA J. RUSSO DE BOLAND*

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca.

Resumen

La vitamina D desempeña un rol central en la regulación de la homeostasis de calcio, modulando los flujos de calcio hacia y desde el medio extracelular. La vitamina D, proveniente de la dieta o de la conversión del 7-dehidrocolesterol en la piel durante la exposición a la luz ultravioleta, es transportada por el plasma al hígado donde se convierte en 25(OH)-vitamina D₃, el que luego en riñón es transformado por la 1 α -hidroxilasa en la forma hormonalmente activa 1,25(OH)₂-vitamina D₃ o calcitriol. El calcitriol actúa a través de un mecanismo genómico mediado por un receptor intracelular, típico de hormonas esteroidales y además produce efectos rápidos sobre el transporte de calcio que son independientes de la acción génica. La absorción intestinal de calcio es un proceso saturable y dependiente de energía. El calcio entra desde el lumen a la célula intestinal a través de la membrana de borde en cepillo (BBM). La proteína ligadora de calcio (calbindina D9 K) facilita la absorción de calcio acarreándolo hacia la membrana basolateral (BLM) donde el calcio es extruido al sistema vascular por la Ca-ATPasa, el *anti-porter* Na⁺/Ca²⁺ y exocitosis. El principal efecto genómico del calcitriol en el metabolismo del calcio es aumentar la absorción intestinal de calcio induciendo la síntesis de varias proteínas, incluyendo a la calbindina D9 K y a la Ca-ATPasa, involucradas en el transporte de calcio intestinal. En células intestinales la hormona activa en forma rápida y transitoria las vías mensajeras intracelulares adenilil ciclasa/AMPC/PKA y fosfolipasa C/IP3/DAG/PKC que participan en la regulación del calcio intracelular promoviendo el influjo de calcio a través de canales dependientes de voltaje, y provocando la liberación de calcio de los depósitos intracelulares. En estas células, el calcitriol también estimula vías de señalización intracelular ligadas a la fosforilación en tirosina que conducen a la activación de la tirosina quinasa citosólica c-Src la que participa en la fosforilación de la fosfolipasa C γ y de las proteinquinas reguladas por mitógenos (MAP quinasas) ERK1 y ERK2, enzimas que regulan la proliferación celular. Como consecuencia de la activación de ERK1 y ERK2, la hormona induce en células intestinales la expresión de la oncoproteína c-Fos, y estimula la síntesis de ADN.

Palabras clave: vitamina D; intestino; transporte de calcio; transducción de señales; MAP quinasas

* Correo electrónico: aboland@criba.edu.ar

Summary

INTESTINAL ACTION OF VITAMIN D

Vitamin D has a central role in the homeostasis of calcium metabolism, regulating calcium fluxes into and out of the extracellular medium. Vitamin D, coming from the diet or from the skin (through conversion of 7-dehydrocholesterol during exposure to ultraviolet sunrays) is transported in plasma to the liver, where it is converted into 25(OH)-vitamin D₃, which is in turn converted in the kidney by the enzyme 1 α -hydroxylase into 1,25(OH)₂-vitamin D₃ or calcitriol, the hormonally active form of the vitamin. Calcitriol acts through a genomic mechanism mediated by an intracellular receptor, in a way that is typical of steroid hormones, and also produces rapid effects on calcium transport which are independent of genomic actions. Intestinal calcium absorption is a saturable, energy-dependent process. Calcium enters into the intestinal cell from the lumen through the brush border membrane (BBM). Calcium-binding protein (calbindin D9 K) facilitates calcium absorption carrying it towards the basolateral membrane (BLM), where it is extruded to the vascular system by Ca-ATPase, the anti-porter Na⁺/Ca²⁺, and exocytosis. The main genomic effect of calcitriol on calcium metabolism is to increase intestinal calcium absorption, inducing the synthesis of several proteins, including calbindin D9 K and Ca-ATPase, involved in the cation transport. In intestinal cells the hormone activates, in a fast and transient way, the adenylyl cyclase/AMPc/PKA and phospholipase C/IP3/DAG/PKC intracellular messenger pathways, which participate in the regulation of intracellular calcium promoting calcium influx through voltage-dependent channels, and causing the release of calcium from intracellular stores. In these cells, calcitriol also stimulates intracellular signaling pathways leading to phosphorylation of tyrosine residues which, in turn, activate the cytosolic tyrosin-kinase c-Src. This kinase participates in the phosphorylation of phospholipase C- γ and the mitogen-activated protein kinases (MAPK) ERK1 and ERK2, which regulate cellular proliferation. As a consequence of the activation of ERK1 and ERK2, the hormone induces the expression of oncoprotein c-Fos in intestinal cells, and stimulates DNA synthesis.

Key words: vitamin D; intestine; calcium transport; signal transduction; MAP kinases

Introducción

La vitamina D₃ desempeña una función primordial en la regulación del metabolismo del calcio y fósforo en vertebrados. También participa en otras importantes funciones biológicas regulando la proliferación y diferenciación celular y el sistema inmune.¹ Los órganos clásicos de acción de la hormona son intestino, hueso y riñón, donde se han encontrado receptores específicos.² Además de los órganos clásicos, se han encontrado receptores para la hormona en una gran variedad de tejidos incluyendo el músculo esquelético y cardíaco.

Los organismos superiores obtienen vitamina D de la dieta o de la conversión del 7-dehidrocolesterol en la piel, durante la exposición a la luz ultravioleta. Para que sea biológicamente activa, la Vitamina D tiene que ser metabolizada en el organismo a productos más polares.³ Es transportada por la sangre al hígado donde es hidroxilada [25(OH)-vitamina D₃], y luego al riñón donde sufre una segunda hidroxilación para convertirse en la forma hormonalmente activa: 1,25(OH)₂-vitamina D₃ o calcitriol.

Absorción intestinal de calcio

El calcitriol es el principal regulador de la absorción intestinal de calcio. El calcio se absorbe en el intestino delgado a través de un proceso saturable y dependiente de energía (transcelular), localizado en el duodeno y de un proceso pasivo (paracelular) que funciona a lo largo de todo el intestino.⁴ El proceso transcelular comprende tres fases: A) entrada del calcio desde el lumen a la célula intestinal a través de canales de calcio especializados (TRPV5 y TRPV6), localizados en la membrana de borde en cepillo (BBM), B) difusión intracelular, mediada por la proteína citosólica ligadora de calcio (calbindinD-9k) y C) extrusión del calcio al sistema vascular, mediado por la Ca-ATPasa y el *anti-porter* Na⁺/Ca²⁺ localizados en la membrana basolateral (BLM) (Fig. 1).

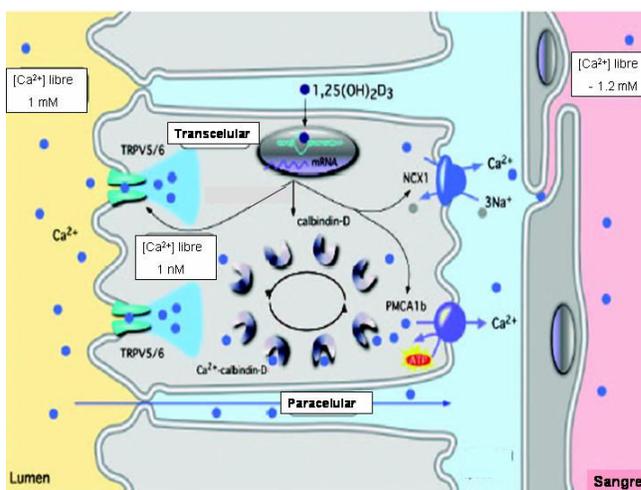


Figura 1. Transporte epitelial de calcio

Las células intestinales absorben calcio por medio de un transporte paracelular y transcelular. El transporte pasivo y paracelular de Ca²⁺ es dirigido por un gradiente electroquímico (flecha azul). El calcitriol [1,25(OH)₂D₃] estimula las etapas individuales del transporte transcelular de Ca²⁺

incrementando los niveles de expresión de los canales de Ca^{2+} luminal, las calbindinas y los sistemas de extrusión. El transporte transcelular de Ca^{2+} ocurre en tres etapas: entrada de Ca^{2+} a través los canales de Ca^{2+} (TRPV5 y TRPV6); difusión del Ca^{2+} unido a las calbindinas a la membrana basolateral y extrusión del Ca^{2+} vía la Ca^{2+} ATPasa (PMCA1b) y el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX1). Esto resulta en una neta absorción de Ca^{2+} desde el espacio luminal al compartimiento extracelular.

La hormona regula el transporte de calcio en el intestino mediante dos mecanismos: un mecanismo genómico y un mecanismo rápido independiente de la acción génica (Fig. 2).

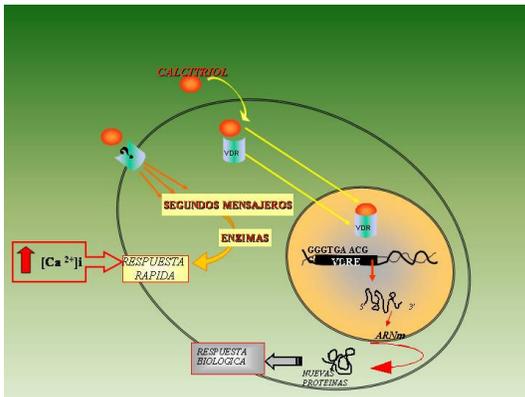


Figura 2. Mecanismo de acción del calcitriol es células intestinales

El calcitriol actúa en intestino a través de dos mecanismos: Uno típico de hormonas esteroidales, uniéndose con su receptor (VDR) específico en el citosol o núcleo, el complejo H-VDR interactúa en el núcleo con secuencias específicas de ADN, induciendo la transcripción génica y la síntesis de nuevas proteínas. El otro mecanismo es a nivel de membrana, independiente de la síntesis *de novo* de proteínas, activando vías de transducción de señales que conducen en pocos segundos o minutos a una respuesta biológica, siendo la más importante el aumento del calcio intracelular.

Mecanismo genómico: Es similar al de otras hormonas esteroidales y es mediado por una interacción esteroespecífica del calcitriol con su receptor VDR, el cual forma heterodímeros con el receptor retinoico X (RXR).⁵ Luego de unirse al VDR, en el citosol o núcleo, el complejo VDR-calcitriol se asocia, en el núcleo de la célula intestinal, con secuencias específicas del ADN. Se forman nuevas moléculas de ARN mensajero que codifican la síntesis de proteínas esenciales para la absorción intestinal de calcio. Las calbindinas,⁶ proteínas ligadoras de calcio involucradas en el transporte y regulación intracelular del calcio, son el

producto génico mejor entendido y más estudiado. La hormona también induce la biosíntesis de los canales de calcio de la BBM, TRPV5 (CaT1) y TRPV6 (CaT2),⁷ involucrados en el transporte transcelular de calcio y la Ca-ATPasa y el *anti-porter* $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, involucrados en la extrucción del calcio intestinal.⁸

Mecanismo no-genómico: La hormona estimula la entrada de calcio a la célula intestinal a través de poros o canales de calcio localizados en la membrana basolateral. El cierre y la apertura de estos canales es controlado por el potencial de la membrana (canales sensibles a voltaje) y regulados por fosforilación de las proteínas que forman el poro o canal. Se ha demostrado que el agonista de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje BAY K8644, de la familia de dihidropiridinas, estimula el influjo de Ca^{2+} de igual forma que concentraciones fisiológicas de calcitriol, mientras que el antagonista de estos canales de Ca^{2+} nifedipina bloquea el incremento inducido por la hormona.⁹ Se comprobó que el calcitriol estimula la actividad de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje a través de fosforilaciones mediadas por las proteinquininas A y C (Fig. 3), provocando la elevación de la concentración intracelular de calcio.^{10, 11}

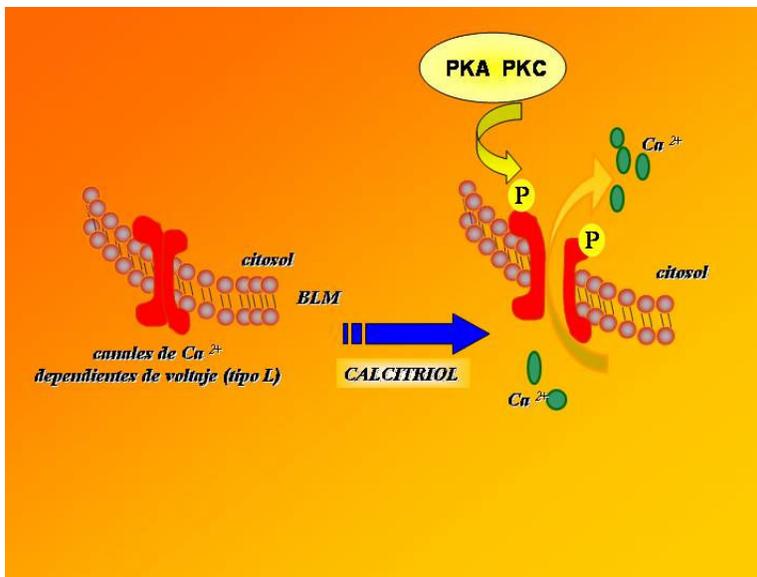


Figura 3. Apertura de los canales de Ca^{2+} -dependientes de voltaje por fosforilaciones mediadas por PKA y PKC. El tratamiento con calcitriol provoca la activación de las kinasas A y C, las que fosforilan los canales de calcio dependientes de voltaje (tipo L) en la membrana basolateral (BLM), esto provoca la apertura del canal y por consiguiente la entrada de calcio al enterocito.

Activación de vías mensajeras

La adenilil ciclasa (AC) desempeña un rol clave en la transducción de señales hormonales, generando AMPc; este segundo mensajero activa a la proteinquinasa A (PKA) uniéndose a su subunidad regulatoria.¹² En células intestinales de aves y mamíferos, el calcitriol activa, en segundos o minutos, la vía AC/AMPc/PKA.^{11, 13} La hormona incrementa en más de dos veces los niveles de AMPc y produce un aumento similar en la actividad de la enzima AC en membranas microsomales.¹³ Además, en células intestinales, el calcitriol estimula la hidrólisis de polifosfoinosítidos por la fosfolipasa C (PLC) generando los segundos mensajeros inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG).¹⁴⁻¹⁶ El DAG activa a la proteína quinasa C y el IP3 moviliza calcio de los depósitos de calcio intracelular. En células duodenales, el calcitriol induce un rápido aumento de la concentración de calcio citosólico, debido a la movilización de Ca^{2+} de depósitos endógenos, seguido de un aumento sostenido que proviene del medio extracelular.¹⁷ Este aumento transitorio de la concentración de calcio intracelular estimula el proceso de exocitosis y la actividad de la Ca-ATPasa en la membrana basolateral del enterocito, lo que conduce a un rápido aumento del pasaje de calcio al sistema vascular.

Receptores asociados a membrana

Los efectos rápidos del calcitriol, que se manifiestan en segundos-minutos, inducen la regulación secundaria de genes que resultan en los efectos genómicos. Algunos efectos rápidos iniciados en la membrana plasmática son específicos de esta hormona esteroidea y pueden ser inhibidos por antagonistas del calcitriol. Esto ha estimulado a los investigadores a buscar receptores específicos asociados a la membrana plasmática. Recientemente se ha aportado evidencia de la existencia de un receptor para calcitriol en la membrana basolateral de células intestinales.¹⁸ Es una proteína de 64 kD que ha sido denominada 1,25D3-MARRS; en el 2004, el ADNc que codifica para esta proteína ha sido clonado en duodeno

de aves.¹⁹ Hay evidencia experimental de la importancia fisiológica de los efectos rápidos iniciados en la membrana plasmática, demostrando que el ligado de la proteína 1,25D3MARRS correlaciona con la estimulación de vías de transducción de señales y transporte de calcio en intestino,²⁰ evidenciando la independencia de los efectos no-genómicos del receptor nuclear.

Sin embargo en otros tejidos se ha demostrado la participación del receptor nuclear (VDR) tradicional en la iniciación de los efectos rápidos en la membrana plasmática. Esta hipótesis es sustentada por el trabajo de Erben y col.,²¹ los que demuestran que desaparecen los efectos rápidos no-genómicos por disrupción del VDR en ratones. Por lo tanto, el problema de la señalización a nivel de membrana y su conexión con el receptor clásico nuclear en intestino deberá ser más profundamente estudiado.

Activación de cascadas mitogénicas

En estas células, el calcitriol también estimula vías de señalización intracelular ligadas a la fosforilación en tirosina que conducen a la activación de la fosfolipasa C γ y de las proteinquinasas reguladas por mitógenos (MAP quinasas) ERK1 y ERK2,^{22, 23} enzimas que regulan la proliferación celular.²⁴ La hormona aumenta ya al minuto la actividad de estas MAP quinasas, y su fosforilación en residuos de tirosina, con una cinética comparable con los cambios observados en la actividad enzimática.²³ Se ha demostrado que la tirosina citosólica c-Src participa en la fosforilación de las MAP quinasas ERK1 y ERK2, ya que PP1, un inhibidor específico de esta familia de quinasas suprime la fosforilación de ERK1/2 inducida por calcitriol.²³ Hasta el presente se desconoce cómo es transmitida la señal del calcitriol desde su receptor de membrana a la tirosinquinasa citosólica c-Src.

La fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K) es miembro de una familia de quinasas lipídicas, implicada en muchos procesos fisiológicos, entre ellos, regulación de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular.²⁵ Además de actuar como quinasa lipídica, PI3K ha sido implicada en la regulación de la cascada de MAP quinasas, específicamente en la activación de ERK1 y ERK2.²⁶ Sin embargo, en

células intestinales PI3K no participa en la fosforilación de las MAPK inducida por calcitriol. Es más, si bien la hormona activa a PI3K en otros tejidos blanco, en intestino no estimula la actividad enzimática de PI3K ni la fosforilación de su subunidad regulatoria p85.²³

En células de mamíferos se han identificado tres familias de MAP quinasas: ERK1/2, JNK1/2 y las p38 MAPKs.²⁷ Las tres familias de MAP quinasas son activadas por quinasas (MAP-quinasa quinasas) de especificidad dual, que las fosforilan en residuos de tirosina y treonina. Existe evidencia de que el calcitriol, además de activar a ERK1/2, también estimula la actividad y fosforilación en tirosina de p38 MAPK siendo máxima la respuesta a los 2 min de exposición a la hormona (4-5 veces sobre basales).²⁸ La fosforilación de p38 por calcitriol depende de la dosis, siendo el mayor estímulo entre 0,1 y 1 nM y es totalmente suprimida por el inhibidor específico de esta quinasa, el compuesto SB 203580. Se demostró que PKA, PKC y la tirosina quinasa citosólica c-Src son parte del mecanismo por el cual el calcitriol activa a p38 MAPK, ya que los efectos de la hormona son atenuados por el antagonista de AMPc, el compuesto Rp-cAMP, el inhibidor de PKC, Ro 318220 y el inhibidor de c-Src PP1.²⁸

Los efectos rápidos, no-genómicos, del calcitriol parecen modular funciones biológicas e interactuar con el núcleo celular para controlar respuestas genómicas asociadas con la diferenciación y proliferación celular. Se ha demostrado que, como consecuencia de la activación de ERK1/2 y de p38 MAPK, la hormona induce en células intestinales la expresión de la oncoproteína de expresión temprana c-Fos.²⁸ El calcitriol también estimula la síntesis de ADN en las células intestinales a través de la vía mitogénica de las MAP quinasas ERK1/2, ya que la proliferación de estas células inducida por la hormona es suprimida por un inhibidor específico de ERKs, el compuesto PD98059 (Fig. 4).

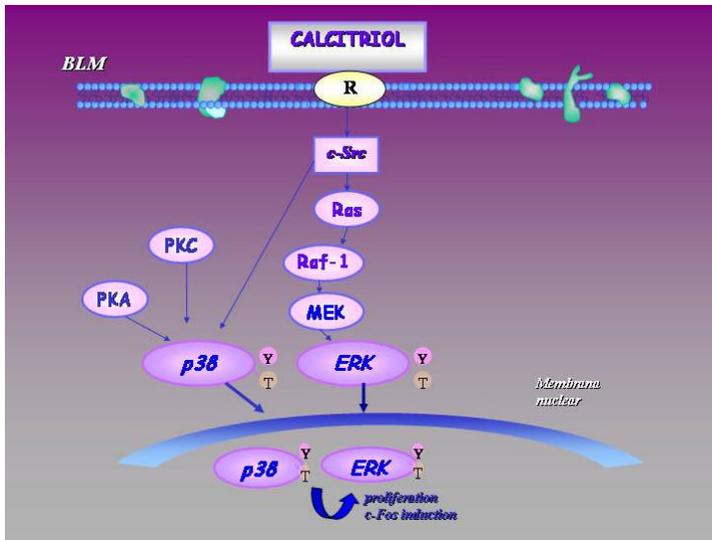


Figura 4. Estimulación de vías mitogénicas por calcitriol

El calcitriol activa a la tirosina quinasa citosólica cSrc, luego Src inicia la cascada de las ERKs fosforilando en tirosina a proteínas adaptadoras, seguido de la activación de Ras y Raf quinasa. Raf fosforila a MEK, que a su vez activa a ERK por fosforilación dual en tirosina y treonina. También vía c-Src, PKA y PKC la hormona activa a p38 MAPK, la que se fosforila en tirosina y treonina. Una vez activadas, ERK y p38 MAPK se translocan al núcleo, donde inducen la expresión de la oncoproteína c-Fos y la proliferación.

Futuras investigaciones nos indicarán si el calcitriol también modula la actividad de JNK y si alguna de las cascadas mitogénicas activadas por la hormona tiene un rol en la apoptosis de las células intestinales.

Conclusión: Está demostrado que en células intestinales el calcitriol tiene dos importantes roles: regulación de la absorción intestinal de calcio y activación de cascadas mitogénicas que controlan la proliferación y diferenciación celular. La existencia de un receptor en la membrana plasmática y la activación de flujos de calcio y quinasas, luego del tratamiento con calcitriol, sugiere que el receptor de membrana interactuaría con proteínas G y con tirosinquinasa no receptoras que inician la señalización intracelular. Sin embargo, hasta el momento, no hay evidencia directa de interacción del receptor de membrana con proteínas G. Si bien se ha acumulado evidencia de la importancia del receptor de membrana en las respuestas rápidas, no-genómicas de la hormona, en otros tejidos se ha

demostrado la participación del receptor nuclear tradicional (VDR). A pesar de los importantes avances en este campo en los últimos 15 años, y de la nueva información obtenida de estudios con animales transgénicos y animales donde se ha silenciado la expresión del VDR, muchas preguntas importantes sobre la conexión de las respuestas genómicas con las iniciadas en la membrana plasmática todavía necesitan resolverse.

(Recibido: julio de 2005. Aceptado: agosto de 2005)

Referencias

1. Walters MR. *m*Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1992; 13: 719-64.
2. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979; 206: 1188-90.
3. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: Favus MJ, ed. *"Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism"*, 5th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2003; pp 129-37.
4. Fullner CS. Intestinal calcium absorption: calcium entry. *J Nutr* 1992; 122: 644-50.
5. Kimmel-Jehan C, Jehan F, DeLuca HF. Salt concentration determines 1,25-dihydroxyvitamin D₃ dependency of vitamin D receptor-retinoid X receptor-vitamin D-responsive element complex formation. *Arch Biochem Biophys* 1997; 341:75-80.
6. Christakos S, Barletta F, Huening M, et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. *J Cell Biochem* 2003; 88: 238-44.
7. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Epithelial calcium channels: from identification to function and regulation. *Pflugers Arch* 2003; 446: 304-8.
8. Pannabecker TL, Chandler JS, Wasserman RH. Vitamin-D-dependent transcriptional regulation of the intestinal plasma membrane calcium pump. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 213: 499-505.

9. Boland AR de, Nemere I, Norman AW. Ca²⁺-channel agonist BAY K8644 mimicks 1,25(OH)₂-vitamin D₃ rapid enhancement of Ca²⁺ transport in the perfused duodenum. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166: 217-22.
10. Boland AR de, Norman AW. Evidence for involvement of protein kinase C and cAMP-dependent protein kinase in the 1,25(OH)₂-vitamin D₃-mediated rapid stimulation of intestinal Ca²⁺ transport. *Endocrinology* 1990; 127: 39-45.
11. Boland AR de, Norman AW. Influx of extracellular calcium mediates 1,25(OH)₂-vitamin D₃-dependent rapid stimulation of duodenal Ca²⁺ transport. *Endocrinology* 1990; 127: 2475-80.
12. Soderling T. Protein kinases, regulation by autoinhibitory domains. *J Biol Chem* 1990; 265: 1823-6.
13. Massheimer V, Boland RL, Boland AR de. Rapid 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ stimulation of calcium uptake by rat intestinal cells involves a dihydropyridine-sensitive cAMP-dependent pathway. *Cellular Signalling* 1994; 6: 299-304.
14. Wali RK, Baum CL, Sitrin MD, Brasitus TA. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ stimulates membrane phosphoinositide turnover, activates protein kinase C, and increases cytosolic calcium in rat colonic epithelium. *J Clin Invest* 1990; 85: 1296-303.
15. Wali RK, Baum CL, Bolt MJC, Brasitus TA, Sitrin MD. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits Na⁺-H⁺ exchange by stimulating membrane phosphoinositide turnover and increasing cytosolic calcium in CaCo-2 cells. *Endocrinology* 1992; 131: 1125-33.
16. Boland AR de, Facchinetti MM, Balogh G, Massheimer V, Boland RL. Age-associated decrease in inositol 1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol generation by 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in rat intestine. *Cellular Signalling* 1996; 8: 153-7.
17. Boland AR de, Nemere I. Rapid actions of vitamin D compounds. *J Cell Biochem* 1992; 49: 32-6.
18. Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, Okamura WH, Norman AW. Identification of a specific binding protein for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J Biol Chem* 1994; 269: 23750-6.
19. Nemere I, Farach-Carson MC, Rohe B, et al. Ribozyme knockdown functionally links a 1,25(OH)₂D₃ membrane binding protein (1,25D₃-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7392-7.

- 20.** Larsson B, Nemere I. Effect of growth and maturation on membrane-initiated actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. II. Calcium transport, receptor kinetics and signal transduction in intestine of female chickens. *J Cell Biochem* 2003; 90: 901-3.
- 21.** Erben RG, Soegiarto DW, Weber K, et al. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1524-37.
- 22.** Boland AR de, Norman AW. 1,25(OH)₂-vitamin D₃-signaling in chick enterocytes: Enhancement of tyrosine phosphorylation and rapid activation of MAP kinase. *J Cell Biochem* 1998; 69: 470-82.
- 23.** Gonzalez Pardo V, Russo de Boland A. Tyrosine phosphorylation signaling dependent on 1 α ,25(OH)₂-Vitamin D₃ in rat intestinal cells: Effect of ageing. *J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 489-504.
- 24.** Marshall CJ. Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. *Cell* 1995; 80: 179-85.
- 25.** Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC. Phosphoinositide kinases. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 481-507.
- 26.** von Willebrand M, Jascur T, Bonnefoy-Berard N, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase blocks T cell antigen receptor/CD3-induced activation of the mitogen-activated kinase Erk2. *Eur J Biochem* 1996; 235: 828-35.
- 27.** Murga C, Fukuhara S, Gutkind JS. Novel molecular mediators in the pathway connecting G-protein-coupled receptors to MAP kinase cascades. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 122-7.
- 28.** González Pardo V, Boland R, Russo de Boland A. 1 α ,25(OH)₂-Vitamin D₃ stimulates intestinal cell p38 MAPK activity and increases c-fos expression. *Int J Biochem Cell Biol* 2005 (en prensa).

ELEVADA INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN LOS ADULTOS SANOS MAYORES DE 65 AÑOS EN DIFERENTES REGIONES DE LA ARGENTINA *

BEATRIZ OLIVERI,^{(1)**} LUISA PLANTALECH,⁽²⁾ ALICIA BAGUR,⁽¹⁾ ANA C. WITTICH,⁽³⁾ GLORIA ROVAI,⁽⁴⁾ EDUARDO PUSIOL,⁽⁵⁾ JORGE LÓPEZ GIOVANELLI,⁽⁶⁾ GRACIELA PONCE,⁽⁷⁾ ALFONSO NIEVA,⁽⁸⁾ ADRIANA CHAPERÓN,⁽⁹⁾ MARTA LADIZESKY,⁽¹⁾ JULIA SOMOZA,⁽¹⁾ CRISTINA CASCO,⁽¹⁾ SUSANA ZENI,⁽¹⁾ MURIEL S. PARISI,⁽¹⁾ CARLOS A. MAUTALEN.⁽¹⁾

Comisión de Investigación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM)

¹⁾Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires; ²⁾Hospital Italiano, Buenos Aires; ³⁾Hospital Centro de Salud de Tucumán; ⁴⁾Corrientes; ⁵⁾Mendoza; ⁶⁾Bariloche; ⁷⁾Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco; ⁸⁾Centro de Estudios de Osteoporosis, Comodoro Rivadavia; ⁹⁾Sanatorio San Jorge, Ushuaia.

* Versión castellana del artículo publicado en el *European Journal of Clinical Nutrition* 2004; 58: 337-42.

** Dirección postal: Córdoba 2351, 8° Piso, (1120) Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: osteologia@hospitaldeclinicas.uba.ar

Resumen

Con el objetivo de evaluar el estado nutricional de vitamina D en la población urbana clínicamente sana ambulatoria de Argentina se invitó a participar a 386 sujetos mayores de 65 años de 7 ciudades (entre 26 y 55° latitud Sur) entre fines del invierno y principios de la primavera. De ellos, 369 aceptaron, 30 presentaron criterios de exclusión clínicos o bioquímicos. Finalmente, se incluyeron 339 sujetos (226 mujeres y 113 hombres), con edad $71,3 \pm 5,2$ años ($X \pm SD$). Los resultados fueron los siguientes: los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D (25OHD) fueron menores en el Sur (latitud: 41-55°S): $14,2 \pm 5,6$ ng/ml ($p < 0,0001$ vs. las regiones Norte y Central); mayores en el Norte (26-27°S): $20,7 \pm 7,4$ ng/ml ($p < 0,03$ vs. Central; $p < 0,0001$ vs. Sur); e intermedio en la región Central (33-34°S): $17,9 \pm 8,2$ ng/ml. Se encontró una correlación negativa entre los niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH) y 25OHD: $r = -0,24$ ($p < 0,001$). El nivel de corte de 25OHD en el cual comenzaban a elevarse los niveles de PTH fue establecido en 27 ng/ml. En las diferentes regiones se observó una alta incidencia (52 a 87%) de niveles de insuficiencia de vitamina D (25OHD < 20 ng/ml) y solamente entre el 2 y 17% tenían niveles considerados como mínimos deseables de 25OHD (≥ 30 ng/ml).

Conclusión: la deficiencia/insuficiencia de vitamina D en adultos mayores es un problema de escala mundial, incluida la población argentina. La corrección del déficit mencionado tendría un impacto positivo en la salud ósea de este grupo etario.

Palabras clave: estado nutricional; vitamina D; hiperparatiroidismo secundario; adultos mayores; niveles séricos 25-hidroxivitamina D

Abstract

*To evaluate the nutritional status of vitamin D in urban population of clinical healthy elderly subjects in Argentina, 386 ambulatory subjects over 65 years of age from seven cities of Argentina (latitude 26-55°S), were invited to participate between the end of winter and the beginning of spring. Of 369 subjects who accepted, 30 were excluded due to clinical or biochemical exclusion criteria. Finally, 339 subjects (226 women and 113 men aged 71.3 ± 5.2 years ($X \pm SD$)) were included. Serum 25OHD levels were lowest in the **South** (latitude range: 41-55°S): 14.2 ± 5.6 ng/ml ($p < 0.0001$ vs North and Mid regions); highest in the **North** (26-27°S): 20.7 ± 7.4 ng/ml ($p < 0.03$ vs Mid, $p < 0.0001$ vs South); and intermediate in the **Mid** region (33-34°S): 17.9 ± 8.2 ng/ml. Serum PTH and 25OHD were inversely related ($r = -0.24$, $p < 0.001$). A cut-off level of 25OHD at which serum PTH levels began to increase was established at 27 ng/ml. A high prevalence (87 to 52%) of subjects with 25OHD levels in the deficiency-insufficiency range (25OHD levels < 20 ng/l) was detected. Only few subjects (2 to 17%) had levels above the minimum desirable 25OHD level (≥ 30 ng/ml).*

Conclusion: This study shows that vitamin D deficiency/insufficiency in the elderly is a world-wide problem that includes Argentinian elderly population. Correction of this deficit would have a positive impact on bone health of elderly people.

Key words: Vitamin D status; secondary hyperparathyroidism; elderly people; serum levels 25-hydroxyvitamin D

Introducción

La insuficiencia de vitamina D es común en poblaciones de adultos mayores (particularmente en sujetos que viven en instituciones geriátricas¹ y es causa de hiperparatiroidismo secundario, incremento del remodelamiento óseo, pérdida de masa ósea y aumento de fracturas osteoporóticas.²⁻⁵ Se han propuesto diferentes clasificaciones del estado nutricional de vitamina D: 1) Deficiencia de vitamina D que se acompaña de cambios histomorfométricos y que se manifiesta como raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.⁶ 2) Insuficiencia de vitamina D que muestra alteraciones en el metabolismo mineral como disminución en la absorción de calcio y en los niveles de 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D] ocasionando diferentes grados de hiperparatiroidismo secundario.^{7,8} El nivel sérico de 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] que separa a la suficiencia de vitamina D de la insuficiencia de la misma es generalmente definido por su efecto biológico: el aumento de los niveles de hormona paratiroidea (PTH). Diferentes publicaciones han establecido este nivel de corte en un rango variable entre 12 y 44 ng/ml.⁹⁻¹³ Una de las razones para la diferencia entre los niveles citados podría ser los diferentes métodos utilizados para el dosaje de 25(OH)D: radioinmunoensayo, inmunoradiometría y ensayos de competición proteica. Finalmente se ha propuesto otra nueva categoría: 3) Niveles mínimos deseables de 25(OH)D requeridos para disminuir el riesgo de fracturas osteoporóticas entre 28 y 32 ng/ml.¹⁴

Varios estudios fueron llevados a cabo en la Argentina para determinar niveles de 25(OH)D,¹⁵⁻²² pero ninguno fue diseñado para obtener simultáneamente el estado nutricional de vitamina D en grupos de adultos mayores de diferentes regiones de un país que cubre 3.700 km de norte a sur, entre la latitud 22° y 55°S. El objetivo del presente estudio fue: 1) Evaluar el estado nutricional de la vitamina D en poblaciones urbanas de gente mayor, ambulatoria, de diferentes regiones de la Argentina. 2) Estudiar la influencia geográfica y climática. 3) Investigar el nivel de corte de insuficiencia de vitamina D, evaluando la relación entre los niveles séricos de PTH y de 25(OH)D.

Población y Métodos

Se invitó a participar del presente protocolo a 386 sujetos mayores de 65 años de edad, de 7 ciudades de la Argentina (entre las latitudes 26°S y 55°S) entre el fin del invierno y el principio de la primavera (agosto 15-octubre 15). Trescientos sesenta y nueve aceptaron participar pero sólo trescientos cincuenta y uno (234 mujeres y 117 hombres) resultaron incluidos. No se incluyeron 18 sujetos por presentar al interrogatorio alguno de los siguientes criterios: historia de cáncer, fracturas osteoporóticas, enfermedad renal, malabsortiva o metabólica ósea, o por estar recibiendo vitamina D u otra medicación que pudiese afectar el metabolismo mineral. Al realizar las determinaciones bioquímicas se excluyeron dos mujeres por hipercalcemia debida a hiperparatiroidismo primario no diagnosticado previamente, y diez sujetos por presentar niveles elevados de creatinemia. La población estudiada consistió en 339 sujetos (71,3±5,2 años, X±DE; 226 mujeres y 113 hombres). Fueron agrupados según su ubicación geográfica en tres regiones: **Sur** [Bariloche: 41°S (n=28), Comodoro Rivadavia: 45°S (n= 28) y Ushuaia: 55°S (n= 32)]; **Central** [Buenos Aires: 34°S (n=161) y Mendoza: 33°S (n= 32)] y **Norte** [Corrientes: 27°S (n= 28) y Tucumán: 26°S (n= 30)]. Todos los sujetos

dieron su consentimiento informado antes del comienzo del estudio; el protocolo fue aprobado por la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

Se realizó un cuestionario de ingesta de calcio de frecuencia de consumo semanal de productos lácteos. Se obtuvieron del Servicio Meteorológico Nacional los datos de temperatura (T) y horas de brillo solar o heliofanía (H) de cada ciudad durante el período estudiado. Se realizaron los promedios de T y H por regiones. Región Norte: T= 16,1°C y H= 6,3 h/día; Región Central: T= 10,6°C y H= 5,3 h/d; Región Sur: T= 3,7°C y H= 3,6 h/d. Las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas. Las muestras de suero se conservaron congeladas hasta su envío al laboratorio central para su posterior procesamiento. Fueron realizadas las siguientes determinaciones: calcemia (espectrofotometría de absorción atómica), creatininemia (colorimetría), fosfatasa alcalina ósea [FAO] (precipitación con lectina de trigo), 25(OH)D (radioinmunoensayo (RIE-IDS), y hormona paratiroidea mediomolecular [mmPTH] (RIE, usando un antisuero que reconoce tanto la hormona intacta como los fragmentos medio y carboxilterminal). Todas las determinaciones bioquímicas fueron llevadas a cabo en el laboratorio del Hospital de Clínicas usando los métodos anteriormente descritos.^{15, 16, 18, 23} Se incluyeron muestras de todas las ciudades en cada ensayo para disminuir las variaciones interensayo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL), versión para Windows 8.0. La comparación entre medias fue evaluada a través del test *t* de Student. Las comparaciones entre grupos fueron realizadas usando el test de Kruskal-Wallis. Las correlaciones lineales fueron evaluadas por medio de los coeficientes de correlación de Rho-Pearson y por regresión multivariada lineal. Se consideró significancia estadística a partir de $p < 0,05$. La relación entre PTH y 25OHD fue expresada siguiendo el modelo Box-Tidwell.

Resultados

Los niveles séricos de calcemia ($9,5 \pm 0,3$ mg/dl; $X \pm 1DE$), FAO ($61,0 \pm 18,0$ UI/l) y creatinina ($0,8 \pm 0,2$ mg/dl) se encontraban dentro del rango normal sin diferencias significativas entre las distintas regiones (Tabla 1).

Tabla 1: Edad y parámetros bioquímicos (X±SD) por región. Debajo de cada parámetro se da el rango de referencia normal.

REGIÓN	Edad	Calcemia	FAO	25OHD	PTH	Creat.
	años	mg/dl	UI/l	ng/ml	pg/ml	mg/dl
		8,9-10,4	31-95	15-45	20-100	0,7-1,3
NORTE	70,0±4,9	9,6±0,4	62±15	20,7±7,4	38,1±14,4	0,8±0,2
CENTRAL	72,0±5,5#	9,5±0,3	60,8±19,5	17,9±8,2*	55,9±38,7##	0,8±0,2
SUR	70,6±4,9	9,5±0,4	59,2±16,8	14,2±5,6**	43,3±17,7	0,9±0,1

p<0,05 vs. Norte y Sur ## p<0,001 vs. Norte y Sur * p<0,03 vs. Norte ** p<0,001 vs. Norte y Central

Al analizar los niveles de 25(OH)D, la región **Sur** mostró los menores: 14,2±5,6 ng/ml (p <0,0001 vs. Norte y región Central); la región **Norte** tuvo los mayores: 20,7±7,4 ng/ml (p <0,03 vs. Central); y la región **Central** resultó con niveles intermedios entre los valores del Norte y del Sur: 17,9±8,2 ng/ml.

El estado nutricional de vitamina D fue analizado según niveles de 25(OH)D por medio de una modificación de la clasificación de McKenna y Freaney: deficiencia <10 ng/ml, insuficiencia ≥10-<20 ng/ml, hipovitaminosis entre 20 y 29 ng/ml, y mínimo deseable ≥30 ng/ml.⁹ El porcentaje de sujetos en cada categoría por regiones se muestra en la Figura 1. Dentro de la región Sur, Ushuaia, la ciudad más austral de la Argentina (55°S), exhibió la más alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (25%); sólo el 3% de la población mostró niveles de 25(OH)D por encima de 20 ng/ml.

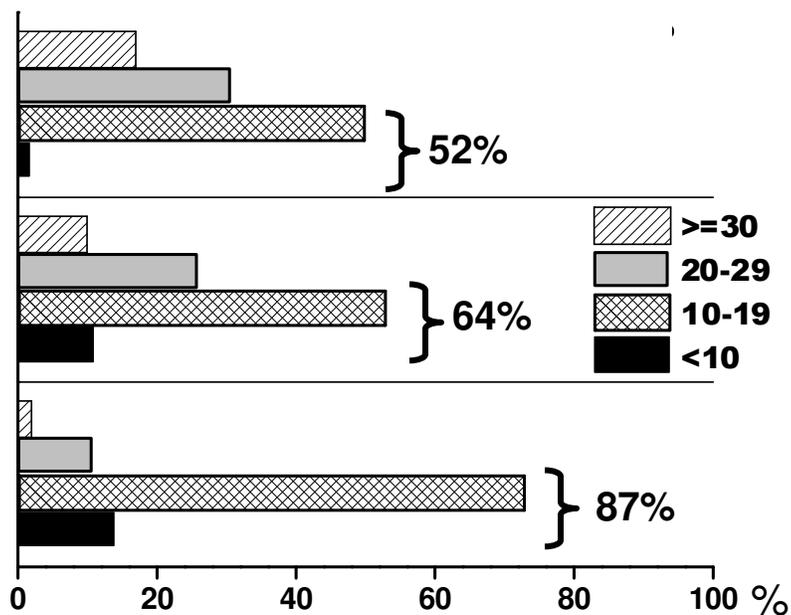


Figura 1: Porcentaje por regiones de las diferentes categorías de estado nutricional de vitamina D evaluado por los niveles de 25(OH)D, en ng/ml.

Los niveles de mmPTH mostraron un incremento en los grupos con los niveles más bajos de 25OHD. Los diez sujetos con valores de PTH por encima del rango de normalidad (>100 pg/ml) estaban en los grupos de deficiencia e insuficiencia de niveles de 25(OH)D (Tabla 2). Los niveles de mmPTH correlacionaron positivamente con la edad ($r = 0,15$; $p < 0,005$) e inversamente con el nivel de 25(OH)D sérica ($r = -0,24$; $p < 0,001$) [Figura 2]. No se halló correlación entre la PTH y la creatinina séricas.

Tabla 2: Valores promedio de PTH según las diferentes categorías de estado nutricional de 25(OH)D.

Niveles 25OHD	n	25(OH)D ng/ml X±DS	PTH (pg/ml) X±DS	Nº sujetos PTH>100 pg/ml
Deficiencia	35	7,8±1,2	83,3±68,6 **	6
Insuficiencia	194	14,0±2,8	47,9±23,2 *	4
Hipovitam.	78	23,2±2,4	44,1±19,4	0
Mínimo deseable	32	34,5±5,6	36,6±11,7	0

**p< 0,001 vs. las otras tres categorías *p<0,01 vs. mínimo deseable

La relación entre el nivel de mmPTH y el de 25(OH)D fue analizada en toda la población. El nivel de corte en el cual los niveles de mmPTH empezaron a incrementarse se estableció en 27 ng/ml (Figura 2).

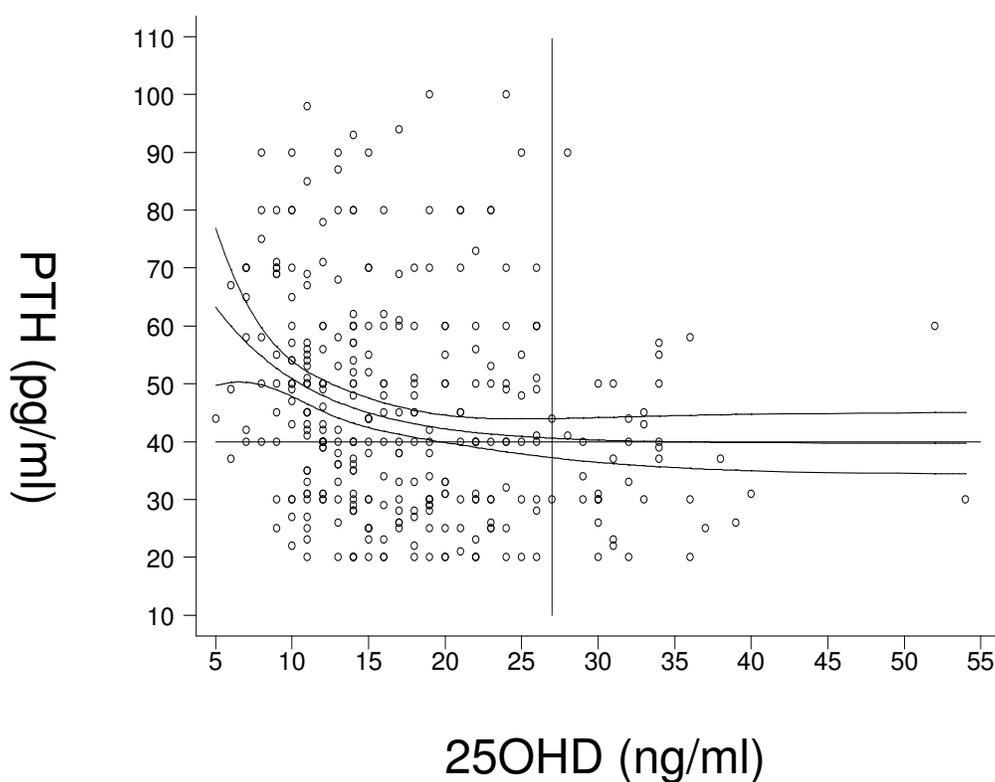


Figura 2: Correlación entre mmPTH y 25(OH)D: el nivel de corte a partir del cual aumentan los niveles de mmPTH fue establecido en 27 ng/ml.

El análisis de los datos según la edad (<75 y ≥75 años) evidenció que el grupo de personas de mayor edad tenía los niveles más altos de mmPTH (53,8 pg/ml) y los más bajos de 25(OH)D (16,3±6,1 ng/ml) en comparación con el grupo más joven (43,9±22,0 pg/ml y 18,9 ±9,2 ng/ml; p <0,003). No se hallaron diferencias en calcemia, FAO o creatinina.

Los niveles de 25(OH)D mostraron una correlación positiva con H (r = +0,86; p <0,014) y T (r = +0,89; p <0,007), y negativa con la latitud (r = -0,81; p <0,027) en las siete ciudades estudiadas.

El análisis según el sexo mostró que las mujeres exhibían niveles significativamente superiores de FAO y PTH que los hombres; por el contrario, los hombres mostraron niveles significativamente mayores de 25(OH)D y creatinina (Tabla 3).

Tabla 3: Niveles de calcemia, fosfatasa alcalina ósea, 25(OH)D y PTH comparados por sexo

Sexo (n)	Edad (años)	Calcemia (mg/dl)	FAO (UI/d)	25OHD (ng/ml)	PTH (pg/ml)	Creatinina (mg/dl)
Mujeres (226)	71,6±5,4	9,5±0,3	62,3±17,7	16,7±7,2	50,9±34,6	0,8±0,2
Hombres (113)	70,8±5,1	9,5±0,4	57,5±18,2	18,7±8,5	46,9±25,7	0,9±0,2
p	ns	ns	0,02	0,02	ns	0,001

La ingesta promedio de calcio resultó ser menor a los niveles adecuados establecidos para este grupo en relación con su edad, en las tres regiones estudiadas.²⁴ La región Central exhibió el menor valor de ingesta de calcio: 477±305 mg/día, que resultó significativamente menor (p <0,05) que los de la región Norte (554±304) y la región Sur (589±313).

Discusión

Este es el primer estudio para obtener el estado nutricional de vitamina D a finales del invierno en la población de adultos mayores simultáneamente en diferentes regiones de la Argentina, país que se extiende por 3.700 km de Norte a Sur, desde los 26° hasta los 55° de latitud Sur.

Estudios previos en diferentes grupos etarios de la Argentina (bebés, niños, embarazadas y adultos jóvenes) mostraron un promedio de 25(OH)D en el Sur de la región significativamente menor que en las regiones Central y Norte,^{16, 17, 19, 21} debido al “invierno de vitamina D” en la primera región mencionada, ocasionado por la ausencia de radiación ultravioleta capaz de inducir síntesis de vitamina D en los meses de mayo a julio.²⁵ Se hallaron diferencias en los niveles de 25(OH)D entre distintas áreas geográficas en otros continentes.¹ Los valores son usualmente más altos en América del Norte que en Europa, tanto en invierno como en verano,¹ probablemente tanto como consecuencia de la disponibilidad de luz solar como de la inclusión de alimentos enriquecidos con vitamina D en la dieta habitual. Los niveles de 25(OH)D en el presente estudio son intermedios entre los valores relativamente elevados de Estados Unidos y los muy bajos de Europa. Uno de los hallazgos más importantes del presente estudio es el porcentaje elevado de niveles de deficiencia/insuficiencia de 25(OH)D (<20 ng/ml) en sujetos mayores ambulatorios clínicamente sanos, no sólo en el región Sur (87% de la población), sino también en las regiones Central (64%) y Norte (52%). Estos resultados confirman la alta tasa de deficiencia/insuficiencia de vitamina D en personas mayores, que hasta la fecha había sido observado mayoritariamente en Europa y Estados Unidos.^{1, 11, 12, 14, 26}

Una correlación muy alta (~0,8) fue observada entre el promedio de 25(OH)D de la población estudiada en cada una de las siete ciudades y su correspondiente promedio de la luz solar, temperatura y latitud. Aunque ello es un resultado esperado,^{11, 27} al menos uno de los estudios hechos en Europa reveló niveles superiores de 25(OH)D en las áreas Central y Norte que en las mediterráneas, en donde las condiciones climáticas son más soleadas y templadas,²⁸ ello es probablemente debido a diferencias étnicas, dietarias o de estilo de vida. Dado que el presente estudio fue realizado en un único país, y consecuentemente en una población homogénea en cuanto a la etnia (mayoría caucásica), a los hábitos dietarios y al estilo de vida, el clima puede ser considerado un factor determinante del estado nutricional de vitamina D.

Concordando con las publicaciones previas,^{4, 11, 12, 29} una correlación significativa pero relativamente débil ($r = -0,24$) fue hallada entre los niveles séricos de 25(OH)D y mmPTH. Por otro lado, se observó un cambio notable en el promedio de los niveles de PTH para cada categoría de estado nutricional de vitamina D, desde 36,6 pg/ml en el nivel “mínimo deseable” a 83,3 pg/ml en el nivel “deficitario” de vitamina D. En el presente estudio el valor de corte de 25OHD por sobre el cual los niveles de mmPTH se mantuvieron estables y relativamente bajos, fue de 27 ng/ml. Este valor está muy cerca del de 30 ng/ml sugerido como valor mínimo deseable,¹⁴ y como límite superior de hipovitaminosis moderada,⁹ y es similar al valor de corte de 25(OH)D que se considera asociado a un aumento de los marcadores bioquímicos del recambio óseo.²⁹ Sin embargo, otros autores propusieron valores inferiores (12-16 ng/ml)^{10, 30} o superiores (44 ng/ml)¹³ como valores de corte.

El promedio de PTH observado en la región Central fue superior al encontrado en la región Sur, a pesar de los niveles de 25(OH)D mayores en la primer región. Una explicación probable es el nivel significativamente inferior en la ingesta de calcio en productos lácteos

(477 ± 305 vs. 588 ± 313 mg/día; $p < 0,003$) y la leve pero significativa diferencia en la edad entre los sujetos incluidos en el estudio (72,0 vs. 70,6 años; $p < 0,05$). De esta manera, el estado nutricional de vitamina D es un factor importante pero no exclusivo de la secreción de PTH, y la importancia de una ingesta adecuada de calcio –como ha sido sugerido por otros autores–^{26, 31} no puede ser negada a la luz del presente estudio. En la población estudiada, el grupo de mayores de 75 años presentó una insuficiencia de vitamina D más marcada comparado con el grupo de personas entre 65 y 75 años de edad, probablemente debido a que la exposición a la luz solar y la capacidad de su piel para sintetizar vitamina D están más limitadas en el grupo de los más ancianos. Esta observación enfatiza el hecho que a mayor edad existe un riesgo aún mayor de incrementar sus niveles de PTH y, consecuentemente, declinar su masa ósea.^{4, 5, 26}

Coincidiendo con publicaciones previas,^{13, 28} las mujeres de nuestro estudio tenían niveles significativamente inferiores de 25(OH)D y superiores de PTH y fosfatasa alcalina ósea comparado con los hombres. Otros estudios mostraron que los marcadores de remodelamiento óseo son también mayores en las mujeres, y muy probablemente este incremento sea en parte responsable del incremento en la tasa de fracturas osteoporóticas hallada casi universalmente en mujeres. Las fracturas de cadera, así como otras fracturas por fragilidad ósea, están desafortunadamente desarrollándose como uno de los problemas fundamentales para la salud de la población mayor, tanto por su morbi-mortalidad como por su costo financiero. La corrección de la deficiencia/insuficiencia de vitamina D es eficaz para reducir significativamente la tasa de fracturas.³⁴ Con el conocimiento de que el déficit de vitamina D es un problema mundial para la población de mayor edad, de la cual es representativo este grupo estudiado en la Argentina, y de que la corrección de dicho déficit tendría un impacto positivo en su salud, los siguientes interrogantes deben ser considerados: ¿Hay que recomendar un suplemento de vitamina D para la población mayor en su totalidad? ¿O la recomendación debe restringirse a los grupos con mayor riesgo, como ser las mujeres y los “más” ancianos? Si ese es el procedimiento a seguir, el régimen terapéutico debe ser asimismo definido: dosis recomendada y período de tiempo apropiado para conseguir los niveles deseados de 25(OH)D (por encima del nivel de corte de PTH), la que podría ser de 800 UI/de vitamina D por día.¹⁴ Aunque recientemente se ha demostrado que en hombres jóvenes 1.000 UI de vitamina D₃ por día producen un impacto muy bajo en los niveles de 25(OH)D, mientras que una dosis de 5.000 UI de D₃ por día puede incrementar los niveles de 25(OH)D sin efectos secundarios.³³ También se ha comprobado que dosis entre 5.000 y 10.000 UI de D₂ en mujeres osteopénicas y osteoporóticas son efectivas para obtener niveles adecuados en la mayoría de las pacientes estudiada.³⁴ Otro punto en controversia en la actualidad es evaluar si las dosis de vitamina D₂ y D₃ son equivalentes como se pensaba hasta hace poco, ya que recientes trabajos –aunque no todos– muestran mayor potencia de la vitamina D₃ que de la vitamina D₂.^{35, 36} Como conclusión, y basados en que la deficiencia/insuficiencia de vitamina D es una realidad a escala mundial, incluida la población argentina, la corrección de dicho déficit con la suplementación adecuada de vitamina D tendría un impacto positivo en la salud ósea de este grupo etario.

(Recibido: septiembre 2005. Aceptado: septiembre 2005)

Referencias

1. McKenna M: Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
2. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-33.
3. Dawson-Hughes B, Harris A, Krall E, Dallal G. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Eng J Med* 1997; 337: 670-6.
4. Brazier M, Kamel S, Malmer M, et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject: effect of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1753-61.
5. Le Boff Ms, Kohlmer L, Hewitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-11.
6. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnson CG, Neer P, Whedon G. Vitamin D and bone disease in elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1014-31.
7. Peacock M, Selby PL, Francis RM, Brown WB, Horden L. Vitamin D deficiency, insufficiency and intoxication: What do they mean? En: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, Herrat D, editores. *"Vitamin D: Chemical, biochemical and clinical update"*. Berlin:Walter de Gruiter, 1985. Pp 569-70.
8. Bouillon RA, Aurweersch MD, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly, seasonal substrate deficiency causes 1,25(OH)₂ cholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 755-63.
9. Mc Kenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 2): 3-6.
10. Ooms ME, Lips P, Roos JC, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1177-84.
11. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
12. Haden ST, Fuleihan GE-H, Angell JE, Cotran NM, LeBoff MS. Calcidiol and PTH levels in women attending an osteoporosis program. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 275-9.
13. Dawson-Hughes B, Harris A, Dallal G. Plasma calcidiol, season and PTH concentration in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67-71.
14. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
15. Ladizesky M, Oliveri MB, Mautalen C. Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en la población normal de Buenos Aires. Su variación estacional. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 268-72.
16. Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, Martínez L, Mautalen C. Niveles séricos invernales de 25-hidroxivitamina D en Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 310-4.
17. Oliveri MB, Ladizesky M, Sotelo A, Griffio S, Ballesteros G, Mautalen C. Nutritional rickets in Argentina. En: *"Nestlé Nutrition Workshops: Rickets"*. New York:Raven Press, 1991; 21:233-45.
18. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen C, Alonso A, Martínez L. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993; 20: 99-108.
19. Oliveri MB, Mautalen C, Bustamante I, Gómez García V. Serum levels of 25 hydroxyvitamin D after a year of residence in the Antarctic Continent. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 397-401.
20. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 29-35.
21. Oliveri MB, Mautalen C, Alonso A, et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 315-20.
22. Fradinguer EE, Zanchetta JR. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporos Int* 2001; 12: 24-7.
23. Zeni S, Wittich A, Di Gregorio S, et al. Utilidad clínica de los marcadores de formación y resorción ósea. *Acta Bioquim Clin* 2001; 35: 3-36.

24. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington DC: National Academic Press, 1998. Pp 71-287.
25. Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, San Román N, Holick M, Mautalen C. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D in Central and Southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 545-54.
26. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in Winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-33.
27. Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-ligthful hormone. That is – Important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
28. van der Wielen RP, Lowl MRH, van der Berg H, et al. Serum 25OHD concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
29. Need AG, O'Loughlin PD, Jesudason DR, Nordin BEC. Serum 25-hydroxyvitamin D level required to minimize bone resorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17(Supl 1): S218.
30. Gloth FM, Gunberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274: 1683-6.
31. Clemens MR, Johnson R, Fraser DR. A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature* 1987; 325: 62-5.
32. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
33. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Serum 25-hydroxy-cholecalciferol response to oral dosing with cholecalciferol. Vitamin D dose-response relationships. *Am J Clin Nutr* 2003; 133: 204-10.
34. Mastaglia S, Oliveri B, Parisi MS, Cristofari A, Mautalen CA. 10,000 IU of oral vitamin D per day are required to rapidly (3 months) reach adequate 25OHD in osteoporotic women. *J Bone Min Res* 2003; 18(Supl 2): S55.
35. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
36. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. Effect of vitamin D₂ and D₃ supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 150-6.

HIPOVITAMINOSIS D EN ADULTOS MAYORES HABITANTES DE BUENOS AIRES*

L. PLANTALECH,⁽¹⁾ M.B. OLIVERI,⁽²⁾ H. SALERNI,⁽³⁾ M.J. POZZO,⁽⁴⁾ M. ERCOLANO,⁽⁵⁾ M. LADIZESKY,⁽²⁾ C. CASCO,⁽²⁾ S.N. ZENI,⁽²⁾ J. SOMOZA,⁽²⁾ J. FASSI,⁽¹⁾ A. BAGUR.⁽²⁾

Comité de Investigación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM).

¹⁾Sección Osteopatías Médicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires

²⁾ Sección Osteopatías Médicas del Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires

³⁾ Sección Osteopatías Metabólicas del Hospital de Agudos Durand de la Ciudad de Buenos Aires

⁴⁾Servicio de Endocrinología del Hospital Alemán de Buenos Aires

⁵⁾Unidad de Osteopatías Médicas del Servicio de Endocrinología, Hospital de Agudos Ramos Mejía de la Ciudad de Buenos Aires.

Resumen

Los adultos mayores son una población de alto riesgo de hipovitaminosis D, especialmente los que habitan grandes urbes. El objetivo de este trabajo fue estudiar los niveles séricos de 25(OH)D en invierno y sus factores determinantes en ancianos sanos de Buenos Aires (34° S). Se estudiaron 169 sujetos (56 hombres), de edad promedio 71,5±5,4 años, a fines del invierno. La exposición solar, el hábitat, el tipo de vestimenta, la ingesta de vitamina D y el estatus socio-económico se evaluaron mediante cuestionarios. Se midió calcemia, parthormona, marcadores de recambio óseo y 25(OH)D séricos. Los niveles promedio de 25(OH)D circulante fueron 17,9±0,64 ng/ml. El 51% de los sujetos tenía salidas frecuentes al aire libre, y el 63% consumía alimentos ricos en vitamina D. Los niveles de 25(OH)D fueron más elevados en los hombres y en sujetos con más de 3,5 h/semana de exposición a la luz solar, en los que consumían alimentos ricos en vitamina D tres o más veces por semana, vivían en casas y vestían ropa liviana en verano. El sexo, la exposición a la luz solar y la ingesta de alimentos ricos en vitamina D predicen los niveles séricos de 25(OH)D. La clase social baja se exponía menos horas semanales al sol, consumía escasos alimentos ricos en vitamina D y presentaba niveles elevados de parathormona y marcadores del recambio óseo. Los niveles séricos de 25(OH)D fueron similares en las tres clases socioeconómicas, pero la clase alta presentaba los niveles más elevados.

Palabras clave: Hipovitaminosis D; adultos mayores; población urbana; exposición solar; alimentos ricos en vitamina D.

Abstract

* Correspondencia y pedido de separatas: Dra. Luisa Plantalech, Sección Osteopatías Médicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano, Gascón 450, (C11814ACH) Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar

VITAMIN D INSUFFICIENCY IN ELDERLY ADULTS LIVING IN BUENOS AIRES

The urban population is prone to hypovitaminosis D due to the type of habitat and indoors lifestyle. Elderly people are susceptible to hypovitaminosis D. Furthermore, low-income elderly subjects have been identified as a target population. The aim of this study was to investigate serum levels of 25(OH)D in winter, and determinant factors in an aged population living at home, in a large overpopulated city. We studied healthy people aged 71.5 ± 5.4 years (113 women and 56 men) living in the city of Buenos Aires (34° S) at the end of winter. Exposure to sunlight, habitat, type of clothing worn in summer, vitamin D-rich food (D-food) intake and socioeconomic status were assessed by specific questionnaires. We measured serum calcium, parathormone, markers of bone turnover and 25OHD. Mean circulating 25(OH)D levels were 17.9 ± 0.64 ng/ml. Only 51% of subjects received sunlight exposure; 63% consumed vitamin D-rich foods. 25(OH)D levels were higher in men and in subjects with more than 3.5 hr/week of sun exposure, who ate vitamin D-rich foods three times/week or more, lived in a house, and those who wore light clothes during the summer. A multivariate linear regression model showed that sex, sunlight exposure and vitamin D-rich food intake are predictors of 25(OH)D serum levels. Subjects with low income received less time of sunlight exposure per week, had poor intake of D- food, and an increased level of parathormone and bone turnover rate. Serum levels of 25(OH)D were similar in the three socioeconomic classes, but high-income subjects show a trend toward better vitamin D status.

Key words: Vitamin D deficiency; elderly adults; urban population; sun exposure; vitamin D-rich foodstuffs.

INTRODUCCIÓN

La hipovitaminosis D en ancianos constituye un problema mundial de salud pública. Se ha asociado la deficiencia de vitamina D a la pérdida ósea y las fracturas.^{1, 2} Los principales factores responsables son: la exposición solar restringida, la disminución de la síntesis a nivel cutáneo y la baja ingesta de alimentos naturalmente ricos o fortificados.³ La ingesta adecuada mediante dieta o sustitución contrarresta la deficiencia provocada por los cambios estacionales, las latitudes geográficas y el tiempo de permanencia en el interior de las viviendas.⁴

La población urbana es proclive a sufrir hipovitaminosis D debido al tipo de hábitat (grandes edificios de departamentos), la escasez de espacios verdes, la contaminación ambiental y el estilo de vida que favorece la permanencia en los espacios cerrados. Los ancianos con bajos ingresos económicos también son una población vulnerable al deficiencia de vitamina D. Harris y col. lo han demostrado en ancianos caucásicos y afro-americanos de Boston, pertenecientes a clases socioeconómicas bajas.⁵

Buenos Aires (34°S) es una ciudad superpoblada. Varios estudios de investigación han observado hipovitaminosis D en ancianos, principalmente en sujetos que viven en instituciones.⁶⁻⁸ Sin embargo, las causas medioambientales no han sido completamente evaluadas. El objetivo de este estudio ha sido investigar el nivel de vitamina D en ancianos sanos que viven en Buenos Aires y evaluar su relación con la exposición solar, la ingesta de vitamina D que aporta la dieta y el estatus socioeconómico.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Población

Aceptaron participar de este estudio 169 sujetos de más de 65 años de edad, de hospitales y centros médicos de Buenos Aires. Los sujetos fueron reclutados en los programas de prevención de cada hospital y centro médico, y también entre los familiares de pacientes internados y el personal de las instituciones. No presentaban historia previa de falla orgánica, enfermedades malignas, síndromes de mala absorción gastro-intestinal, fracturas por osteoporosis o enfermedades del metabolismo óseo. Ninguno de los sujetos estaba medicado con vitamina D ni ninguna otra medicación que pudiera interferir con el metabolismo mineral. Los resultados de las determinaciones bioquímicas llevaron a la exclusión de dos mujeres que presentaban hiperparatiroidismo primario y ocho sujetos con niveles elevados de creatinina sérica (>1,4 mg/dl). La población incluida en el estudio comprendió 157 sujetos (102 mujeres y 55 hombres). El estudio se realizó hacia fines del invierno y comienzos de la primavera (15 de agosto a 15 de octubre de 2000).

Todos los sujetos otorgaron su consentimiento informado antes del inicio del estudio. Los Comités de Investigación de cada hospital o institución y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral aprobaron el protocolo de estudio.

Métodos

1-Cuestionarios

Fueron completados tres tipos de cuestionarios distintos:

- a- La información obtenida con respecto a la exposición solar en invierno fue evaluada en horas totales por semana (horas de períodos soleados). Se interrogó a los sujetos sobre la cantidad de tiempo que pasaban al aire libre (horario 10 a 16; 8 a 10; 16 a 18; y después de las 18). Para estimar la exposición solar indirecta durante el verano, se analizó el tipo de vestimenta –mangas largas y cortas; vestimenta liviana– y se diseñó un puntaje de piel cubierta a piel descubierta (0 a 3). También se evaluó el tipo de hábitat: casa o edificio de departamentos.

- b- La ingesta de calcio y de alimentos ricos en vitamina D (huevos, pescado, hongos, hígado de pollo) fueron evaluados mediante una lista de verificación administrada por un médico entrenado. El puntaje se calculó según las veces por semana (0 a 7) de consumo de alimentos ricos en vitamina D. La ingesta diaria de calcio se calculó a partir del consumo de productos lácteos y se expresó en mg/día.

Las preguntas realizadas en los ítems a) y b) se adaptaron del estudio EURONUT SENECA.⁹

- c- El estatus socioeconómico fue evaluado según una prueba provista por la Asociación Argentina de Marketing.¹⁰ Se describieron tres clases socioeconómicas según el ingreso, el nivel cultural, las propiedades, los automóviles y los muebles:
 - 1- Clase alta (puntaje ≥ 64).
 - 2- Clase media (puntaje 64-34).
 - 3- Clase baja (puntaje < 34).

Ciento cuarenta y cinco sujetos completaron el cuestionario socioeconómico.

2- Se realizaron las siguientes determinaciones bioquímicas séricas: calcio (espectrofotometría de absorción atómica), creatinina (colorimetría), fosfatasa alcalina ósea [BAP] (precipitación con lectina de trigo), 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] (radioinmunoensayo RIA-IDS) y fragmento medio-molecular de hormona paratiroidea [PTH] (radioinmunoensayo, utilizando el antisuero que reconoce la hormona intacta como si hubiera fragmentos medio-moleculares y carboxiterminales). Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en el laboratorio del Hospital de Clínicas, utilizando métodos descriptos en otras publicaciones.^{11, 12}

Los niveles séricos de 25(OH)D expresaron el estado de la vitamina D y fueron clasificados como deseables (>30 ng/ml); hipovitaminosis D (<30 ng/ml); insuficiencia de vitamina D (<20 ng/ml); deficiencia de vitamina D (<10 ng/ml).

El análisis estadístico se realizó mediante el *software* estadístico Stata 8. Se analizaron las variables continuas con la prueba de Kruskal-Wallis, el test de la suma de los rangos de Wilcoxon y/o los análisis de regresión lineal múltiple, según correspondiera. Un valor de $p < 0,05$ se consideró indicador de significación estadística.

RESULTADOS

La edad media de la población fue de 71,5±5,4 años; los niveles de albúmina expresaban un estado de nutrición normal (4,1 mg/ml) y los niveles insuficientes de vitamina D se reflejaban en niveles séricos promedio de 25(OH)D de 17,9±0,6 ng/ml. Las mujeres presentaron niveles significativamente inferiores de 25(OH)D (Tabla 1).

Tabla 1: Niveles de Vitamina D (x±es) en la población mayor de Buenos Aires según sexo, tiempo y calidad de exposición solar en invierno, vestimentas de verano, hábitat, e ingesta de alimentos ricos en Vitamina D.

	25(OH)D ng/ml	n	p
Horas de exposición solar			
≥ 3,5 h/semana	21,4±1,5	45	
< 3,5 h/semana	16,6±0,6	112	0,0001
Horario de exposición solar			
10 a 16	21,3±0,2	49	
Otras horas	18,8±0,2	32	
Sin exposición	15,2±0,8	76	0,0006
Vestimenta de verano			
Cobertura total	18,0±2,7	10	
Cobertura media	16,8±0,7	112	
Descubierta	20,9±2,3	35	0,006
Habitat			
Departamento	17,1±0,1	103	
Casa	19,5±0,1	51	0,018
Ingesta de alimentos ricos en Vit D			
< 3 veces/semana	16,4±0,1	112	
≥ 3 veces/semana	21,6±0,2	45	0,0001

Sólo el 52% de los sujetos pasaba tiempo al aire libre y se exponía a la luz solar durante el día. La cantidad promedio de horas semanales de permanencia al aire libre y con exposición solar fue de $3,5 \pm 0,4$ (es decir, 30 minutos por día). La población que permanecía en el interior de las viviendas (menos de media hora semanal al aire libre) representaba el 12,4%. El 68% de los sujetos vivía en un departamento (Tabla 1).

Los sujetos consumían alimentos ricos en vitamina D 1,8 veces por semana. La ingesta de calcio fue muy baja en la población total (media $473,7 \pm 23,8$ mg /día) [Tabla 1].

Al analizar las enfermedades asociadas, el 69% de los sujetos tenía co-morbilidades relacionadas con su edad. El 15,2% de la población pertenecía a la clase alta, el 37,3% a la clase media y el 47,5% a la clase baja.

Los sujetos con una exposición solar mayor a 3,5 horas por semana presentaron mejores niveles de 25(OH)D. Lo mismo sucedió con los que permanecían al aire libre durante el pico de radiación solar o en períodos de sol. La población que vestía ropa liviana durante el verano y vivía en una casa presentó niveles más altos de 25(OH)D comparados con las personas que vestían ropa que cubría mayor superficie corporal y vivían en edificios de departamentos. Un hallazgo similar se observó en sujetos que consumían alimentos ricos en vitamina D más de tres veces por semana (Tabla 1).

Para evaluar el efecto independiente de cada característica, todas estas variables fueron incluidas en un modelo multivariado de regresión lineal. Los predictores independientes de los niveles de 25(OH)D fueron: la exposición solar durante el horario de 10 a 16 (coeficiente beta 0,96; IC 95% 0,45-1,46; $p < 0,0001$), el sexo (coeficiente beta 2,44; IC 0,25-5,15; $p < 0,076$) y la ingesta de alimentos ricos en vitamina D (coeficiente beta 5,03; IC -2,0-8,1; $p < 0,001$), con R^2 ajustado = 0,22; $p < 0,0001$.

Tomando en cuenta las clasificaciones internacionales, los niveles aceptables de 25(OH)D se consideraron superiores a 30 ng/ml. Esta población eran los más jóvenes, recibían mayor exposición solar, su ingesta de calcio era importante y consumían alimentos naturales ricos en vitamina D más de tres veces por semana (Tabla 2).

Tabla 2: Niveles séricos de 25(OH)vitamina D y su relación con la edad, la ingesta de calcio, consumo de alimentos ricos en vitamina D y exposición solar.

	<10 ng/ml (18)	10-19,9 ng/ml (79)	20-30 ng/ml (47)	>30 ng/ml (15)
Edad (años)	71,8±1,2	72,1±0,7	72,7±0,8	68,3±0,7 *
Ingesta de calcio gr /día	345,7±46,9	437,1±32,8	553,4±45,8	573,6±8,1*
Alimento ricos en Vit D (veces /sem)	1,3±0,2	1,8±0,1	2,0±0,2	2,4±0,3*
Exposición solar (horas /semana)	1,4±0,6	2,6±0,6	3,7±0,8	8,9±2,5**
Exposición solar 10 a 16hs (hs /sem)	0,7±0,4	1,0±0,3	1,8±0,4	4,2±1,4***

Anova * p < 0,05; ** p: 0,0001; ***p: 0,002; (n).

Los sujetos de clase baja presentaban más co-morbilidades vinculadas a la edad, menos exposición solar durante las horas de mayor radiación (un promedio de 34 minutos por semana), con un total de exposición diaria de 16 minutos en distintos horarios. En contraste, el 60% de la exposición semanal de los sujetos de clase alta se producía durante el pico de radiación solar y el promedio diario total era de 50 minutos (30 minutos entre las 10 y las 16). El 31,8% de los sujetos de clase alta, el 38,9% de los sujetos de clase media y el 62,3% de los sujetos de clase baja no recibía exposición solar (chi cuadrado p <0,001). No se observaron variaciones atribuibles a la clase social, en la ingesta de calcio y vitamina D procedentes de lácteos. Sin embargo, sí se han encontrado diferencias significativas en el consumo de alimentos naturalmente ricos en vitamina D (Tabla 3).

Tabla 3. Evaluación de parámetros que determinan los niveles circulantes de 25(OH)vitamina D según las clases socio-económicas.

Parámetro	Clase alta	Clase media	Clase baja	p
Edad (años)	70,4±0,9	71,0±0,8	72,8±0,6	ns
Sexo F/M	9/13	36/18	56/13	-
Co-morbilidad	45 %	62%	80%	0,0001
Casa/Departamento	18%	33%	34%	ns
Ingesta de calcio gr /día	461,6±13,7	466,5±6,3	471,9±4,5	ns
Alimentos ricos en Vitamin D				
Ingesta (>3 veces/sem.)	60%	22,9%	19%	0,002
Ingesta de Vit D según				
lácteos UI/día	121,7±21,9	104,1±19,1	123,7±16,3	ns
Exposición a la luz solar				
10 a 16 hs (hs/ semana)	3,9±1,2	1,4±0,3	0,6±0,2	0,001
Exposición a la luz solar				
Total (horas /semana)	5,8±1,6	2,9±0,6	1,9±0,5	0,004

Las clases sociales más bajas presentaron menores niveles de 25(OH)D (tendencia) asociada a niveles más altos de hormona paratiroidea y parámetros de recambio óseo –FAO– (Tabla 4). El 68,1% de esta población presentó niveles de 25(OH)D menores a 20 ng/ml, en tanto que el 59,1% de la población de clase social alta tenía valores ≥ 20 ng/ml.

Tabla 4. Niveles séricos de 25(OH)D y parámetros del metabolismo mineral y óseo según clases socioeconómicas.

Parámetros	Clase alta (20)	Clase media (47)	Clase baja (68)
Calcemia mg/dl	9,4±0,1	9,5±0,1	9,5±0,1
25(OH)D ng/ml	21,2±2,1	18,4 ± 1,3	16,4±0,8
PTH ⁽¹⁾ pg/ml	43,5±0,8	50,3 ± 0,4	61,3±0,5*
FAO ⁽²⁾ UI/ml	53,4±0,7	59,5 ± 0,4	64,9±0,3**

* p =0,06 **p =0,04 , (n).

1) hormona paratiroidea; 2) fosfatasa alcalina ósea

DISCUSIÓN

La importancia del hábitat y su relación con hipovitaminosis D se describió ya en el siglo XVII. Con el advenimiento de la industrialización y la urbanización aparecieron enfermedades óseas en niños y adultos que se relacionaron con la contaminación ambiental, el hacinamiento y la falta de radiación directa de la luz solar.¹³ En el siglo XIX se observó que la exposición a la luz solar curaba estas enfermedades¹⁴ conocidas después como raquitismo y osteomalacia. En las últimas décadas se ha comprobado que la hipovitaminosis D favorece en primera instancia la pérdida ósea y la osteoporosis.¹⁵ Las poblaciones de riesgo son los adultos mayores y la consecuencia más temida es la fractura de cadera.¹⁶ Las grandes urbes representan un potencial peligro para las mismas.

La ciudad de Buenos Aires es una ciudad con alta densidad poblacional (3.055.000 habitantes),¹⁷ ubicada a 34°S, con cambios en cuatro estaciones climáticas definidas. Predomina el hábitat urbano con edificios de departamentos. La contaminación ambiental es variada por momentos, habiendo días de sol diáfano según consta en estudios previos. La fortificación de alimentos con vitamina D no es obligatoria; sin embargo, más del 80% de los productos lácteos están enriquecidos.

Siguiendo los criterios modernos de definición de valores óptimos de vitamina D [25(OH)D >30 ng/ml],^{18, 19} verificamos hipovitaminosis D en la población mayor de 65 años de nuestra ciudad. Este estudio coincide con anteriores donde se ha comprobado valores similares en adultos mayores y jóvenes y marcada deficiencia en ancianos institucionalizados durante el invierno.^{7, 8} Buenos Aires pertenece a una zona templada, por ello los niveles circulantes de 25(OH)D encontrados superan los promedios de otras poblaciones similares de altas latitudes del país.¹⁸ Los niveles de 25(OH)D hallados son similares al estudio EPIDOS efectuado en Francia,¹⁹ y superiores al promedio en población adulta mayor ambulatoria de Europa investigado en el trabajo EURONUT-SENECA entre otros.¹⁰

En el período invernal la radiación solar, la acumulación de vitamina D en los depósitos durante el verano, la ingesta de alimentos ricos en vitamina D o de suplementos contribuyen a los tenores circulantes de 25(OH)D.^{20, 21} Hemos comprobado que el tiempo de permanencia al aire libre de la población es de 30 minutos diarios. Solamente el 21% se expone en horarios de buena radiación solar. Los valores promedio de 25(OH)D de esta

subpoblación superan los 20 ng/ml si la exposición es de más de 3,5 horas semanales. Los sujetos con niveles de 25(OH)D mayores de 30 ng/ml representan el 9% de la población estudiada, permanecen al aire libre en promedio durante 9 h/semana, y 4,14 h/semana en el pico de radiación solar. Lo que es equivalente a más de una hora diaria de exposición en cualquier horario de luz solar y 35 minutos/día de exposición en el mejor horario de radiación UV. La cantidad de horas de exposición es comparable a la observada a fines de otoño por Holick y col.,²² quienes midieron la radiación UV mediante etiquetas de polisulfona. En Buenos Aires los inviernos son menos rigurosos que en otras latitudes y se preserva la fotoconversión de pro-vitamina D₃ a coledalciferol aun en época invernal.²³ Se debe al clima más templado la diferencia observada con el trabajo de Weiss y col.: 48% (Buenos Aires) *versus* el 55% (Boston) de sujetos con 25(OH)D inferior a 15 ng/ml.

El hábitat también contribuye a un mejor tenor de niveles circulantes de vitamina D; quienes viven en casas y disponen de espacios de aireación como jardines o patios presentan 25OHD superior al de aquellas personas que viven en departamentos. Como es conocido la ciudad presenta un riesgo *per se* de hipovitaminosis D en relación a zonas rurales, debido a los escasos espacios verdes, la polución ambiental, el estilo de vida que favorece la permanencia en el interior de las viviendas, factores que dificultan la radiación UV sobre la piel y la síntesis de vitamina D. Antiguos y recientes estudios evalúan la diferencia ciudad-campo en poblaciones jóvenes de países con buena radiación solar.²⁴

El efecto verano fue evaluado indirectamente en distintos trabajos en zonas de inviernos rigurosos. La ausencia de vacaciones (movilización en verano a regiones soleadas) representa un riesgo importante de hipovitaminosis D.²⁵ Estudios realizados en EUA verifican mejores niveles de 25(OH)D en aquellos sujetos que permanecieron más de tres meses en regiones soleadas de los estados del sur.²⁶ En el nuestro evaluamos indirectamente la síntesis de vitamina D en el periodo estival: se verificó que las personas que vestían en verano indumentarias poco cubiertas, presentan niveles de 25(OH)D más elevados. Estas observaciones coinciden con el estudio EURONUT-SENECA,¹⁰ sin embargo los valores hallados son superiores (20,9 ng/ml vs. 16,4 ng/ml) y se adscriben a la latitud y al clima templado de Buenos Aires, que permiten las salidas al aire libre. Los problemas de vestimenta en relación a niveles de vitamina D fueron evaluados en grupos poblacionales jóvenes de mujeres árabes, libanesas, judías ortodoxas y turcas, quienes presentan

deficiencia de 25(OH)D por usar vestimentas que cubren todo el cuerpo en países de buena radiación solar.²⁷⁻³⁰

El consumo de alimentos naturalmente ricos en vitamina D, alimentos fortificados y suplementos farmacológicos contribuyen a los valores circulantes de 25(OH)D en invierno. En nuestro medio la leche y el yogur fortificados contienen 40 y 30 UI respectivamente de vitamina D cada 100 ml. El enriquecimiento de la leche no es obligatoria, sin embargo casi la totalidad de los productos en venta están fortificados. Observamos que la población que ingiere más de tres veces/semana alimentos ricos en D presenta valores de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml. Los sujetos con niveles suficientes de 25(OH)D consumen más de dos veces/semana alimentos naturalmente ricos en vitamina D. Nuestra valoración cualitativa y semi-cuantitativa coincide con los hallazgos cuantitativos del estudio EURONUT-SENECA.¹⁰ Sin embargo, otras observaciones discrepan sobre la importancia del aporte exclusivo de vitamina D con alimentos. En el trabajo de Weiss y col.²² se calculó que el aporte dietario representaba 24 UI/día, y en la observación de Omdhall, 80 y 100 UI/día en mujeres y en varones, respectivamente.³¹ Burnand y col.²⁵ sostienen que la ingesta de carnes y pescados tiene bajo valor predictivo sobre los niveles de 25(OH)D (*odds ratio* 0,9). Similares conclusiones se observan en el trabajo de Salomone,³² donde la población que solamente ingiere alimentos naturales presenta valores de 25(OH)D promedio de 16 ng/ml. El exclusivo consumo de alimentos ricos en vitamina D asociada a la escasa radiación solar de latitudes altas y clima riguroso que impide las salidas de las viviendas, justifican las diferencias con nuestro estudio.

La ingesta de vitamina D por fortificación de los alimentos (leches y yogures) representa un aporte bajo (117 UI /día) en relación a las recomendaciones diarias sugeridas por organismos internacionales (400 UI/día) para esta población. Weiss y col.²² verifican que el aporte de vitamina D procedente de los alimentos fortificados tiene un rango de 52 a 352 UI/día. En nuestra población oscila entre 0 y 460 UI/día; el 14,5% no consume lácteos y por lo tanto no tiene esta fuente de vitamina D. Se comprobó que las personas que ingieren más de 500 mg/día de calcio presentaban valores de 25(OH)D superiores a 20 ng/ml. La ingesta de calcio y los niveles de 25(OH)D se correlacionan en forma directa en diversos estudios.^{28, 31, 32} Verificamos que la ingesta de calcio es baja en esta observación y coincide con otros estudios.³³ El incremento del consumo de calcio –y por tanto, de vitamina D–

significa aumento del consumo de productos lácteos fortificados. Por otra parte la baja ingesta de calcio condiciona el hiperparatiroidismo secundario, el aumento de la síntesis de calcitriol y la disminución del sustrato, 25(OH)D.³⁴

El suplemento con vitamina D previene la hipovitaminosis D y es utilizado en forma frecuente en EUA.³⁵ En el estudio de Krall y col.³⁶ se observa que los suplementos diarios mayores a 316 UI se correlacionan con niveles de 25(OH)D mayores a 30 ng/ml; en quienes consumen menos de 220 UI/día se verifica mayor incremento de PTH a fines del invierno y en primavera. Por otra parte, el estudio de Framingham demuestra que la ingesta inferior a 200 UI/día incrementa el cociente de probabilidades de hipovitaminosis D en la población de adultos mayores.³⁷ En este estudio hemos excluido a la población que recibía suplementos con el objetivo de evaluar los factores ambientales. Se observó en éste y otros trabajos efectuados en Buenos Aires que el 61% de la población presenta niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml en invierno, mientras que en el período estival alcanza niveles promedio de 28,6 ng/ml, presentando franca hipovitaminosis D solamente el 14,7% de la población.^{6,7} Sin embargo, el grupo de personas mayores de 80 años no logra alcanzar niveles de vitamina D satisfactorios en el verano.⁶ Se infiere que la población adulta mayor deberá recibir suplementos de vitamina D durante el invierno. Estarían exceptuadas aquellas personas que se exponen más de 30 minutos por día en el período de máximo brillo solar, o consumen lácteos fortificados y alimentos ricos en vitamina D más de 3 veces por semana. Es conveniente indicar en forma permanente suplementos de vitamina D a los sujetos muy ancianos.

¿Qué características tiene la población que alcanza niveles de 25(OH)D óptimos sin necesidad de suplementos? Representa el 9% de la población, es más joven, se expone más tiempo al aire libre, ingiere más calcio y más vitamina D por el aporte de los lácteos fortificados y de los alimentos naturalmente ricos en vitamina D. No se observaron diferencias socioeconómicas.

En una regresión lineal y múltiple se verificó que los factores que predicen los niveles de 25(OH)D en nuestra población son la exposición a la luz solar en horarios de mayor brillo, el consumo de vitamina D procedente de alimentos naturalmente ricos y el sexo del paciente. Otros estudios verifican similares parámetros de predicción independientes:

valoraciones de exposición solar como la estación del año, invierno, la ausencia de vacaciones recientes, el tiempo diario utilizado fuera de las vivienda, el sexo, la edad, la ingesta de vitamina D, el escaso consumo de lácteos y el índice de masa corporal.^{22, 25, 31, 36,}

³⁷ Corresponden al sexo femenino los menores tenores circulantes de vitamina D debido a la mayor proporción de tejido adiposo donde se depositan los metabolitos de la vitamina D.³⁸

Pocos trabajos vinculan los niveles de 25(OH)D de los ancianos con su condición socioeconómica; un reciente estudio inglés señala que la población mayor de 75 años de bajos ingresos tiene alto riesgo de hipovitaminosis D, entre otras carencias alimentarias.³⁹

Varias investigaciones se realizaron en poblaciones de bajos ingresos.^{22, 31, 40, 41} La estratificación socioeconómica y su relación con los niveles de 25(OH)D se estudió en mujeres jóvenes de Bangladesh,⁴² observando mayor porcentaje de hipovitaminosis D en la población de menores recursos económicos. En nuestra observación comprobamos que la clase social baja está más expuesta a la hipovitaminosis D: el 23% presenta valores de 25(OH)D inferiores a 10 ng/ml, mientras que el 5% se verifica en la alta clase social. Se atribuye a la escasa exposición a la luz solar (60% no se expone a la luz directa del sol), y a la baja ingesta de alimentos naturalmente ricos en vitamina D. Las alteraciones descritas se adscriben a la alta tasa de co-morbilidad (excluidas las enfermedades graves) que presenta este grupo socio-económico. Las mismas impiden el bienestar en el diario vivir y dificultan las salidas fuera del hogar: la preferencia es permanecer en del interior de las casas. Estos problemas se han evaluado en estudios como el EURONUT-SENECA,¹⁰ y el trabajo de Framingham,³⁷ o el de Weiss y col.,²² donde se advierten niveles bajos de 25(OH)D en personas con mayores alteraciones en el diario vivir. La máxima expresión se verifica en personas enfermas hospitalizadas.⁴³⁻⁴⁵ Hemos comprobado que la clase social baja ingiere igual cantidad de vitamina D y calcio procedente de los lácteos que las otras, sin embargo el aporte diario por esta vía es escaso. El aporte de otras fuentes de vitamina D como los alimentos naturales es pobre y se debe a las dificultades económicas para su adquisición.

Se ha observado una mayor tendencia a la hipovitaminosis D tanto en la clase media como baja, en esta última asociada con mayores niveles de parthormona e incremento del remodelado óseo expresado por la FAO. Si bien la edad promedio de la población de esta clase social no difiere significativamente de las otras, se advierte que la población es más añosa y que la mayor edad favorecería menores niveles circulantes de 25(OH)D. Los

factores ambientales antes señalados contribuirían a los niveles descendidos de 25(OH)D. El incremento de hormona paratiroidea también se explicaría por la edad y caída del filtrado glomerular y co-morbilidades, y contribuiría al incremento de la FAO. El grado de inmovilización que se adscribe a co-morbilidades incrementa la remodelación ósea. Otros autores (estudio Framingham) comprueban mejores niveles de vitamina D en las personas más activas.³⁷

En conclusión, hemos observado hipovitaminosis D en la población ambulatoria adulta mayor de la ciudad de Buenos Aires; los factores ambientales involucrados son la pobre exposición solar durante invierno, y el escaso consumo de alimentos ricos en D y lácteos fortificados. La población de bajos recursos es la más afectada. El suplemento de vitamina D durante el invierno debe considerarse necesario en adultos mayores de grandes conglomerados urbanos y en las clases sociales de menores ingresos.

(Recibido: agosto de 2005. Aceptado: septiembre de 2005)

Bibliografía

- 1- Parfitt MA, Gallagher JC, Heaney RP, et al. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1014-31.
- 2- Chapuy MC, Arlot M, Duboeuf F, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
- 3- Chapuy CM, Meunier P. Vitamin D: Vitamin D insufficiency in adults and the elderly. Feldman D, Glorieux F, Wesley Picke J (eds). San Diego: American Press, 1997. Pp 679-94.
- 4- Holick MF. MacCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-30.
- 5- Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hudges B. Vitamin D insufficiency in low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4125-30.
- 6- Fradinger E, Zanchetta J. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 449-52.
- 7- Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, et al. Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly population in Buenos Aires City. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 215-20.
- 8- Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 29-35.
- 9- Van der Wielen R, Lowik M, Van der Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
- 10- Comisión de Investigación de Mercado. Índice de Nivel Socioeconómico Argentino. Asociación Argentina de Marketing. Buenos Aires, 1998. Pp 43-72.

- 11-Farrel E. *Methods in Clinical Chemistry*. New York: Mosby, 1987.
- 12-Casco C, Bagur A, Mautalen C. Determinación de parathormona con un suero polivalente. Su utilidad en el diagnóstico y en la estimación de la severidad del hiperparatiroidismo primario. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1988; 25: 3-8.
- 13-Kumaravel R. Vitamin D, cod liver, sunlight and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 2003; 112: 132-35.
- 14-McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteop Int* 1998; 8(Suppl): S3-6.
- 15-Censo Nacional Poblacional 2001 de la República Argentina. Instituto Nacional de Estadísticas y Censo de la República Argentina (INDEC). www.indec.gov.ar
- 16-Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.
- 17-Chapuy M, Schott A, Garnero P, et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-33.
- 18-Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1075-81.
- 19-Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 929-36.
- 20-Salamone L, Dallal GE, Zantos D, Makraner F, Dawson-Hudges B. Contribution of vitamin D intake and seasonal sunlight exposure to plasma 25-hydroxyvitamin D circulation in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 80-6.
- 21-Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, et al. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D₃ in central and southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 545-49.
- 22-Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1856-62.
- 23-Burnard B, Sloutskis F, Gianoli F, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D: Distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 537-42.
- 24-Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 931-5.
- 25-Mukamel MN, Weisman Y, Somech R, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in Orthodox and non-Orthodox Jewish mothers in Israel. *Isr Med Assoc* 2001; 3: 419-21.
- 26-Diamond TH, Levy S, Smith A, Day P. High bone turnover in Muslim women with vitamin D deficiency. *Med J Aust* 2002; 177: 139-41.
- 27-Omdhall JL, Garry PJ, Hunsareck LA, Hunt WC, Goodwin JS. Nutritional status in a healthy elderly population: Vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1225-33.
- 28-Krall E, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal G, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1989; 321: 1777-83.

- 29- Ercolano M, Drnovsek M, Morán M, et al. Encuesta sobre ingesta de calcio en mujeres de Capital federal y Gran Buenos Aires. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2001; 36(Supl): S91-3.
- 30- Clements MR, Johnson L, Frase DR. A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature* 1987; 325: 62-5.
- 31- Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;65: 67-71.
- 32- Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157-61.
- 33- McNeill G, Vyvyan J, Peace H, et al. Predictors of micronutrient status in men and women over 75 years old living in the community. *Br J Nutr* 2004; 88: 555-61.
- 34- Delvin E, Imbach A, Copi M. Vitamin D nutritional status and related biochemical indices in an autonomous elderly population. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 373-8.
- 35- Gonzalez-Clemente JM, Martinez-Osaba MJ, Minarro A, et al. Hipovitaminosis D: its high prevalence in elderly outpatients in Barcelona. Associated factors. *Med Clin (Barcelona)* 1999; 113: 641-5.
- 36- Islam MZ, Lamberg-Allardt C, Karkkainen M, et al. Vitamin D deficiency: a concern in pre-menopausal Bangladeshi women of two socioeconomic groups in rural and urban region. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 51-6.
- 37- Semba RD, Garret E, Johnson BA, Garalnik JM, Freid LP. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1529-34
- 38- Nashimoto M, Nakamura K, Matsuyama S, Hatakeyama M, Yamamoto M. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism in physically inactive elderly Japanese living in nursing homes: relationship with age, sunlight exposure and activities of daily living. *Aging Clin Exp Res* 2002; 14: 5-12.
- 39- Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, et al. Relation between vitamin D; physical performance and disability in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M7-11.
- 40- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical in patients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
- 41- Hochwald O, Harman-Boehm I, Castel H. Hypovitaminosis D among inpatients in a sunny country. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 82-7.
- 42- Kauppinen-Makelin R, Tahtela R, Loyttyneimi E, Karkkainen, J, Valimaki MJ. A high prevalence of hypovitaminosis D in Finnish medical in- and outpatients. *J Intern Med* 2001; 249: 559-63.
- 43- Warodowichit D, Leelawattana R, Luanseng N, Thammakumpee N. Hypovitaminosis D in long stay hospitalized patients in Songklanarind. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 990-7.
- 44- Theiler R, Stähelin HB, Kränzlin M, et al. Influence of physical mobility and season on 25-hydroxyvitamin D-parathyroid hormone interaction and bone remodeling in the elderly. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 673-79.