

NIVELES DE VITAMINA D EN MUJERES DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

ERICH E. FRADINGER, JOSE R. ZANCHETTA

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires

Resumen La pérdida ósea tiene componentes relacionados con la edad y la menopausia. La pérdida ósea asociada con el progreso de la edad se debe a múltiples factores. Con el fin de evaluar el estado nutricional de vitamina D de mujeres de nuestra ciudad (34°S), se midió la concentración sérica de calcidiol en 357 mujeres ambulatorias con rango de edad 40-90 años. Ciento ochenta fueron evaluadas en meses de verano y 177 en meses de invierno. También evaluamos niveles de parathormona intacta (PTH) en un subgrupo de 231 mujeres, lo que nos permitió documentar la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario. Los valores de calcidiol en verano fueron significativamente más altos que en invierno: 25.3 ± 8.5 vs 21.3 ± 7.4 ng/ml ($p < 0.001$). Hallamos un 4.4% de déficit de vitamina D, 2.2% en verano y 6.6% en invierno. La prevalencia de calcidiol entre 10-20 ng/ml fue de 67% en invierno y de 25% en verano. Un 5.2% de las mujeres presentó hiperparatiroidismo secundario. Si bien la prevalencia de déficit de vitamina D fue baja comparada con otras series, una gran proporción de mujeres presentó valores entre 10 y 20 ng/ml. Estos valores podrían no ser suficientes para la población adulta y añosa, y resultar en aumento de movilización de calcio y posterior pérdida ósea.

Abstract *Vitamin D status in women living in Buenos Aires.* Bone loss has both age-related and menopausal components. The causes of age-related bone loss are multifactorial. In order to establish vitamin D status in women in our city (34°S), calcidiol levels were assessed in 357 ambulatory women aged 40-90 years. One hundred and eighty were evaluated during summertime and 177 during wintertime. We also evaluated intact PTH values in a subgroup of 231 women and this allowed us to document the prevalence of secondary hyperparathyroidism. Summer levels of calcidiol were significantly higher than in winter: 25.3 ± 8.5 vs 21.3 ± 7.4 ng/ml ($p < 0.001$). We found 4.4% of calcidiol levels < 10 ng/ml (2.2% in summer and 6.6% in winter). Prevalence of calcidiol between 10-20 ng/ml reached 67% in winter and went down to 25% during summer. Prevalence of secondary hyperparathyroidism was 5.2%. Even though prevalence of vitamin D deficiency was low, a great proportion of ambulatory women had calcidiol levels between 10-20 ng/ml. These values would not be sufficient for elderly people and could result in increased calcium mobilisation and further bone loss.

Key words: calcidiol, vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, hypovitaminosis D, prevalence, secondary hyperparathyroidism

La vitamina D puede obtenerse por síntesis endógena o por ingesta dietaria. Se hidroxila en el hígado formando la 25-hidroxi-vitamina D (calcidiol) y ésta es hidroxilada en el riñón produciendo 1.25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol). El estado nutricional de vitamina D se define con la concentración sérica de calcidiol debido a su mayor concentración en plasma y vida media más larga (respecto del calcitriol). Los niveles de calcidiol decaen con la edad por múltiples factores. Entre ellos, la disminución de la síntesis en la piel del precursor de colecalciferol¹, de la ingesta de vitamina D^{2,3} y la exposición al sol de este grupo etario. La deficiencia de vitamina D puede producir hiperparatiroidismo secundario^{4,5} resultando en disminución de la densidad mineral ósea y por consiguiente un mayor riesgo de fractura. Se han informado los niveles de calcidiol para distintas latitudes

y edades⁶⁻¹². La prevalencia de hipovitaminosis D en la vejez es muy común en países europeos¹³⁻¹⁵. En una población de ancianos institucionalizados de nuestra ciudad se han encontrado valores similares¹¹. La suplementación con calcio y vitamina D reduce el índice de fractura¹⁶ por lo que resulta muy importante determinar el nivel de calcidiol e implementar terapéuticas adecuadas en caso de ser necesarias.

El objetivo primario de este trabajo fue determinar los niveles séricos de calcidiol en una muestra de mujeres ambulatorias. También examinamos la influencia de la estación y la edad en los niveles de calcidiol. Finalmente, en un subgrupo de ellas se evaluó la asociación entre parathormona y calcidiol así como también la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario.

Pacientes y métodos

La población de este estudio se seleccionó entre mujeres con un rango de edad entre 40 y 90 años, residentes en Buenos Aires (34° latitud sur) que concurrieron al Instituto para

Recibido: 19-V-1999

Aceptado: 28-VII-1999

Dirección postal: Dr. Erich E. Fradinger, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-11-4816-0831

E-mail: efradinger@idim.com.ar

evaluación diagnóstica de osteoporosis. Se excluyeron aquellas que presentaron:

- antecedentes clínicos o evidencia bioquímica de enfermedad tiroidea.
- antecedentes clínicos o evidencia bioquímica de alteración hepática.
- reposo prolongado o inmovilización reciente.
- uso de corticoides sistémicos en los últimos 12 meses.
- uso de cualquier otra medicación conocida que alterara el metabolismo fosfocálcico.
- hipo o hipercalcemia.
- creatinina sérica superior a 1.2 mg/dl.

Se ingresaron al estudio un total de 357 mujeres. Ciento ochenta mujeres fueron evaluadas entre noviembre y marzo y 177 mujeres entre mayo y septiembre. En un subgrupo de 231 mujeres fue estudiado el nivel de PTH intacta (109 en los meses de verano y 122 en los meses de invierno).

Estudios de Laboratorio

El calcio sérico (rango normal: 8.8-10.5 mg/dl) fue realizado por espectrofotometría de absorción atómica y la creatinina sérica por método automatizado.

El calcidiol sérico fue medido por ensayo de competición proteica¹⁷, previa purificación cromatográfica¹⁸. La variación interensayo fue de 12.5, 8.6 y 10.6% en tres concentraciones diferentes de calcidiol: 8, 25 y 43 ng/ml respectivamente (n = 30).

La PTH intacta fue medida por ensayo inmunoradiométrico (Nichol's Institute, SJ Capistrano, CA). La variación interensayo fue de 7 y 8.4% en dos concentraciones de PTH: 45 y 245 pg/ml respectivamente (n = 30).

Se definió déficit de vitamina D a valores de calcidiol menores a 10 ng/ml¹⁹, insuficiencia de vitamina D a valores entre 10 y 20 ng/ml e hiperparatiroidismo secundario a valores de PTH mayores de 65 pg/ml.

Evaluación estadística

Las variables se analizaron con el test t de Student. Las regresiones lineales se realizaron con el programa CSS: STATISTICA previa verificación de la distribución normal de las variables. La PTH fue transformada logarítmicamente previa a los análisis.

Resultados

La media \pm desvío estándar de calcidiol de la población total (n = 357) fue de 23.3 \pm 8.21 ng/ml, siendo la media en verano de 25.3 \pm 8.5 ng/ml y la de invierno de 21.3 \pm 7.4 ng/ml. Esta diferencia estacional entre las poblaciones fue estadísticamente significativa (p < 0.001).

El descenso de la concentración de calcidiol con el aumento de la edad se muestra en la Tabla 1.

Este descenso fue independiente de la estación (Tabla 2).

La prevalencia de déficit de vitamina D en la población general fue del 4.4% (2.2% en verano y 6.7% en invierno).

La prevalencia de niveles entre 10 y 20 ng/ml fue de 67% en invierno y 25% en verano.

TABLA 1.— Niveles de calcidiol (media \pm DS) en una población de mujeres ambulatorias discriminadas por década de vida

edad años	calcidiol ng/ml	n
40-49	25.7 \pm 8.46	58
50-59	23.9 \pm 7.94	124
60-69	23.5 \pm 8.68	99
70-79	21.5 \pm 7.59	54
80-89	17.6 \pm 4.79	22

TABLA 2.— Niveles de calcidiol (media \pm DS) en una población de mujeres ambulatorias discriminadas por década de vida y por estación

edad años	calcidiol (ng/ml) verano		calcidiol (ng/ml) invierno		p*
	media	n	media	n	
40-49	28.8 \pm 7.53	30	22.4 \pm 8.27	28	< 0.003
50-59	26.3 \pm 7.93	60	21.4 \pm 7.24	64	< 0.001
60-69	25.3 \pm 8.78	50	21.5 \pm 8.2	49	< 0.03
70-79	21.9 \pm 9.05	28	21.1 \pm 5.8	26	ns
80-89	18.4 \pm 5.43	12	16.6 \pm 3.93	10	ns

* significancia verano vs invierno

TABLA 3.— Prevalencia de niveles de calcidiol menores de 10 ng/ml y entre 10 y 20 ng/ml discriminados por edad y por estación

Edad años	Verano		Invierno	
	< 10 %	10-20 %	< 10 %	10-20 %
40-49	0	13.3	7.0	28.5
50-59	0	21.0	7.8	35.9
60-69	2.0	28.0	8.0	34.7
70-79	7.1	28.5	8.0	42.3
80-89	8.3	41.7	10.0	60.0

La prevalencia de déficit de vitamina D y de valores entre 10 y 20 ng/ml se incrementan con la edad tanto en verano como en invierno (Tabla 3).

En el subgrupo de 231 mujeres, la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario fue del 5.2%.

La PTH fue en promedio un 30% más alta en las mujeres con calcidiol entre 10 y 20 ng/ml comparadas con las mujeres con calcidiol mayor de 20 ng/ml (Tabla 4).

Se observó una correlación inversa de calcidiol con la edad (r = -0.195, p < 0.01), de PTH y calcidiol

TABLA 4.— Valores de PTH intacta (pg/ml) en las poblaciones con 10-20 ng/ml y > 20 ng/ml de calcidiol. Los resultados se expresan como media \pm DS. Entre paréntesis se indica el número de individuos

Población	Calcidiol 10-20 ng/ml	Calcidiol > 20 ng/ml
general	46.3 \pm 18.3 (77)	36.1 \pm 12.1 (149) *
invierno	45.2 \pm 19.1 (47)	35.4 \pm 12.7 (71) **
verano	48.5 \pm 17.4 (30)	36.8 \pm 11.5 (78) *

* $p < 0.001$ vs población 10-20 ng/ml

** $p < 0.01$ vs población 10-20 ng/ml

($r = -0.366$, $p < 0.001$) y una correlación directa entre PTH y edad ($r = 0.236$, $p < 0.001$), todas estadísticamente significativas.

Discusión

El concepto de un valor adecuado o suficiente de vitamina D está en plena revisión. Los rangos normales para calcidiol son muy amplios y el valor límite inferior normal es muy variable. Se ha definido déficit de vitamina D como un valor menor a 10 ng/ml¹⁹ o 12 ng/ml¹³. Se ha descrito que la asociación entre calcidiol y densidad mineral ósea de cuello es positiva sólo si el calcidiol es menor de 10-12 ng/ml, aunque recientemente se ha observado²⁰ que dicha asociación se presenta con valores normales de calcidiol. El déficit de vitamina D conduce a osteomalacia, caracterizada por mineralización defectuosa del hueso. Una deficiencia leve de vitamina D, insuficiente para producir osteomalacia, puede producir hiperparatiroidismo secundario, pérdida ósea y aumento del riesgo de fractura. Diversos autores han sugerido que no se debe considerar normal el valor mínimo del rango de normalidad, sino que habría que tender a un valor "blanco", o considerar un valor de corte de calcidiol. Este valor podría ser estimado de acuerdo a varios criterios. Dawson Hughes⁶ sugiere un valor de calcidiol de 44 ng/ml, valor por sobre el cual la PTH alcanza un valor óptimo. Chapuy¹⁶ demostró en una población añosa que la suplementación con calcio y vitamina D en la prevención de fractura de cadera es efectiva si se alcanza un valor de 42 ng/ml de calcidiol. En otro trabajo, Chapuy²¹ sugiere un valor de 31 ng/ml, por debajo del cual la PTH comienza a aumentar poblacionalmente. Krall⁵ ha observado que las variaciones estacionales de PTH desaparecen cuando el calcidiol es de 38 ng/ml. Malabanan²² sugiere que adultos de más de 49 años requieren un valor de 20 ng/ml para obtener un valor óptimo de PTH.

McKenna²³ redefine la hipovitaminosis D dividiéndola en grados delimitados cada 10 ng/ml. Estos valores propuestos están alejados del límite inferior de los rangos de referencia publicados en distintos países.

En una muestra de mujeres ambulatorias hemos encontrado diferencia estacional en los valores de calcidiol. La media de calcidiol invernal hallada en este estudio es comparable a la observada en una población de menor edad¹⁰ y resultó mayor que la observada en otro estudio¹¹, ya que en éste se analizó otro grupo etario e individuos institucionalizados.

La prevalencia de déficit de vitamina D es baja comparada con otras series^{13, 15}. Sin embargo, Peacock²⁴ ha sugerido que un valor de calcidiol de 20 ng/ml es necesario para mantener la producción de calcitriol. Un alto porcentaje de la población estudiada presentó valores de calcidiol entre 10 y 20 ng/ml, lo que indicaría que estas mujeres tienen niveles insuficientes de vitamina D. A su vez, este grupo presentó valores de PTH elevados comparados con los que tenían calcidiol > a 20 ng/ml. Si bien la media de PTH está dentro del rango normal (Tabla 4) se ha sugerido que cambios sutiles en la PTH podrían tener efectos negativos sobre el hueso a largo plazo^{4, 25}.

Este estudio confirma la asociación inversa entre calcidiol y edad, independientemente de la estación (Tabla 2). Las diferencias entre estaciones fueron significativas hasta la sexta década de vida inclusive. También se halló asociación directa entre PTH y edad, y una relación inversa entre PTH y calcidiol, coincidiendo con otras series¹³⁻¹⁵. Las correlaciones halladas en este estudio tienen coeficientes de determinación (R^2) bajos, lo que confirma la multiplicidad de factores que convergen para determinar las variables estudiadas. La disminución de la función renal²⁶, del calcidiol²⁷ y del calcitriol pueden ser causas de aumento de PTH con la edad.

No hemos evaluado la ingesta de vitamina D ni la ingesta cálcica de los individuos. Si bien se ha descrito que la mayor proporción del calcidiol circulante proviene de la exposición solar, no hay que descartar la influencia de la dieta para alcanzar niveles adecuados de calcidiol. Así mismo, una baja ingesta cálcica podría alterar el catabolismo del calcidiol²⁸.

Se ha descrito que la suplementación con colecalciferol y calcio puede reducir la pérdida ósea^{16, 29, 30} y que la suplementación con colecalciferol disminuye los niveles de PTH^{13, 31}. La prevalencia de mujeres con valores menores a 20 ng/ml hallada en este trabajo muestra que, según algunos conceptos actuales, una importante proporción de individuos no tiene valores suficientes de vitamina D circulante. Esto puede resolverse fácilmente mediante suplementación adecuada de vitamina D.

Bibliografía

1. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536-8.

2. Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS. Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1225-33.
3. Lukert BP, Carey M, McCarthy B, et al. Influence of nutritional factors on calcium regulating hormones and bone loss. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 119-25.
4. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Int Med* 1991; 115: 505-12.
5. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, 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.
6. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GT. Plasma calcidiol, season and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 65-71.
7. Mc Kenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and in elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
8. Van der Wielen RP, Lowick MRH, Van der Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
9. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranik KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 790-7.
10. Ladizesky M, Oliveri M, Mautalen CA. Niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D en la población normal de Buenos Aires. Su variación estacional. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 268-72.
11. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 29-35.
12. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA, Alonso A, Martinez L. Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone and Mineral* 1993; 20: 99-108.
13. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 644-50.
14. Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age related changes in parathyroid hormone and 25 hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1983; 38: 19-22.
15. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 494-501.
16. Chapuy MC, Arlot ME, Duboef F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
17. Haddad JG, Chyu KJ. Competitive protein-binding radioassay for 25 hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol* 1971; 33: 992-3.
18. Reinhardt TA, Horst RL. Simplified assays for determination of 25-OHD, 24, 25-(OH)₂D and 1,25 (OH)₂D. In: AW Norman, et al. (eds) Vitamin D, molecular, cellular and clinical endocrinology. New York: Walter de Gruyter 1988; 720-6.
19. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer P, Whedon G. Vitamin D and bone disease in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1014-31.
20. Collins D, Jasani C, Fogelman I, Swaminathan R. Vitamin D and bone mineral density. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 110-4.
21. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 439-43.
22. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-6.
23. McKenna MJ, Freaney R. Defining hypovitaminosis D in the elderly. In: P Burckhardt et al. (eds). Nutritional Aspects of Osteoporosis. New York, Springer 1998; 268-77.
24. Peacock M, Selby PL, Francis RM, Brown WB, Hordon L. Vitamin D deficiency, insufficiency and intoxication. What do they mean? In: AW Norman et al. (eds). Vitamin D. Chemical, biochemical and clinical update. Berlin: Walter de Gruyter 1985; 569-70.
25. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, Falconer G, Green CL. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1140-5.
26. Bouillon R, Auxwerx J, Lissens W, Pelemans W. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 755-63.
27. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 1987-91.
28. Clemens MR, Johnson L, Fraser DR. A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature* 187; 325: 62-5.
29. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Van der Vijgh WJF, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-8.
30. Dawson Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. 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.
31. Khaw KT, Scragge R, Murphy S. Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increases in parathyroid hormone concentration in healthy older men and women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1040-4.