

## ARTICULO ORIGINAL

**Déficit de vitamina D en pacientes post-menopáusicas y su relación con el metabolismo fosfocálcico y la osteoporosis****Vitamin D deficiency in post-menopausal patients and its relation with the mineral metabolism and the osteoporosis**

**\*Aquino A<sup>I</sup>, Ojeda A<sup>I</sup>, Colman N<sup>I</sup>, Yinde Y<sup>I</sup>, Acosta ME<sup>II</sup>, Acosta Colmán I<sup>I</sup>, Duarte M<sup>I</sup>**

<sup>I</sup>Departamento de Reumatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

<sup>II</sup>Instituto de Investigación de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

**RESUMEN**

La influencia de la hipovitaminosis D en la mujer post-menopáusica constituye un tema de gran importancia por las implicancias en el metabolismo fosfo-cálcico y su posible asociación en el desarrollo de otros tipos de patologías. Es por eso que el presente estudio tiene por objetivo conocer la prevalencia de la hipovitaminosis D en una población de mujeres post-menopáusicas y su asociación con los cambios en el metabolismo fosfocálcico y con el desarrollo de la osteoporosis. Se incluyó 67 mujeres post-menopáusicas procedentes de una consulta ambulatoria de reumatología. Se consideraron las siguientes variables clínicas (i.e. edad, peso), laboratorio (i.e. concentraciones de calcio, fósforo y PTH) y la presencia o ausencia de osteopenia u osteoporosis. El valor de la media de la edad de las pacientes fue de  $66 \pm 11,29$  años y las concentraciones de vitamina D inferior a 30 ng/ml se observó en 50 (74,6%) pacientes. La osteopenia u osteoporosis se observó en una parte importante de nuestros pacientes. No se observó una correlación significativa entre las concentraciones de vitamina D y las concentraciones de calcio y fósforo. Se observó una correlación negativa en relación a las concentraciones de PTH ( $P= 0,049$ ). Las pacientes con osteoporosis u osteopenia presentan con frecuencia hipovitaminosis D. Es por eso que existe la necesidad de realizar una detección y tratamiento temprano a fin de evitar las graves complicaciones que podrían acompañar a la pérdida de densidad ósea en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** vitamina D, post-menopausia, osteoporosis.

**ABSTRACT**

The influence of vitamin D deficiency in postmenopausal women is a major issue for the implications in the phospho-calcium metabolism and their possible association in the development of other pathologies. This study aimed to determine the prevalence of hypovitaminosis D in a population of postmenopausal women and its association with changes in the phospho-calcium metabolism and the development of osteoporosis. We included 67 postmenopausal women from a rheumatology outpatient clinic. We considered the following clinical variables (ie age, weight), laboratory (ie concentrations of calcium, phosphorus and PTH) and the presence or absence of osteopenia or osteoporosis. The value of the mean age of patients was  $66 \pm 11.29$  years and we observed vitamin D concentrations below 30 ng / ml in 50 (74.6%) patients. Also, we found osteopenia or osteoporosis in an important part of our patients but did not find a

\*Autor Correspondiente: **Dra Alicia Aquino**, Cátedra de Reumatología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción.

Email: dr.acostacolman@gmail.com.

Fecha de recepción: diciembre de 2012; Fecha de aceptación: abril de 2013

significant correlation between the concentrations of vitamin D and calcium and phosphorus concentrations. We found a negative correlation in relation to the concentrations of PTH ( $P = 0.049$ ). Patients with osteoporosis or osteopenia frequently present hypovitaminosis D and because of this, there is a need for early detection and treatment to prevent the serious complications that could accompany the loss of bone density in these patients.

**Keywords:** vitamin D, postmenopausal, osteoporosis.

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D tiene un papel central en el metabolismo del calcio, por lo que el aporte adecuado, ya sea a través de la dieta o por síntesis cutánea en respuesta a la luz solar, es esencial para la salud durante toda la vida. La hormona paratiroidea o parathormona (PTH) regula la producción de 1,25 dihidroxivitamina D y la formación de la forma activa de la vitamina D necesaria para la homeostasis del calcio.

Una deficiencia grave de vitamina D conduce al desarrollo de la osteomalacia en adultos y raquitismo en los niños. La insuficiencia crónica de vitamina D conduce a un hiperparatiroidismo secundario con aumento del recambio óseo, pérdida progresiva del hueso y el aumento del riesgo de las fracturas por fragilidad (1, 2).

La prevalencia de la deficiencia de vitamina D en la población general y en especial en las mujeres post-menopáusicas es considerable, por lo que es considerada actualmente como un importante problema de salud pública. Esta deficiencia podría tener consecuencias importantes no sólo para la salud ósea, sino que, posiblemente podría tener un papel en las enfermedades autoinmunes, neoplásicas, infecciosas y cardiovasculares (2-4).

En un estudio epidemiológico que incluyó 2.606 mujeres post-menopáusicas de 55 centros de referencia de 18 países del mundo, incluyendo América Latina, se observó que las concentraciones bajas en suero de 25 (OH) D fue un hallazgo frecuente en las mujeres osteoporóticas post-menopáusicas, a pesar de la importancia reconocida de la vitamina D en el tratamiento de esta enfermedad. En este estudio se observó que aproximadamente el 64% de las mujeres post-menopáusicas y con osteoporosis tenían en suero concentraciones de 25 (OH) D inferior a 30 ng/ml con un valor de la media de 29,6 ng/ml. En Brasil, por ejemplo, el 42,4% y en México aproximadamente el 67% de las pacientes tenían niveles de 25 (OH) D <30 ng/ml (4).

Esto coincide con otro estudio que incluyó 178 mujeres post-menopáusicas, que observó que el 85% de las mujeres incluidas tenían valores de vitamina D menos de 30 ng/ml y que el 25% de estas pacientes tenían el diagnóstico de osteoporosis. En este estudio la presencia de hipovitaminosis estuvo asociada a un aumento en el riesgo de fracturas vertebrales (5). Así también en otro estudio se observó que la prevalencia de fracturas vertebrales puede predecir más fracturas vertebrales (6), fracturas de fémur (7) e incrementar la mortalidad durante la siguiente década (8,9).

La influencia de la hipovitaminosis D en la mujer post-menopáusica constituye un tema de gran importancia no solo por las implicancias en el metabolismo fosfocálcico y su posible asociación con el desarrollo de fracturas osteoporóticas sino que por la posible influencia en el desarrollo de otros tipos de patologías (i.e. cardiovasculares). Es por eso que en el presente estudio se estableció como objetivo, en primer lugar, conocer la prevalencia de la hipovitaminosis D en una población de mujeres post-menopáusicas y en segundo lugar su asociación con los cambios en el metabolismo fosfocálcico y con el desarrollo de la osteoporosis.

## METODOLOGÍA

Se incluyó de forma consecutiva a 67 mujeres postmenopáusicas que acudieron a una consulta ambulatoria de reumatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la

Universidad Nacional de Asunción y que contaban con al menos una determinación de vitamina D. Se realizó la revisión retrospectiva de las historias clínicas considerando las variables clínicas (i.e. edad, peso), de laboratorio (i.e. concentraciones de calcio, fósforo y PTH) y la presencia o ausencia de osteoporosis diagnosticada por densitometría ósea (DMO).

Se consideró como punto de corte para definir hipovitaminosis D a valores  $\leq 30$  ng/ml. La presencia de osteoporosis y osteopenia se definió según los criterios de la WHO (World Health Organization) que considera un T score  $< -2.5$  desvío estándar (DE) en la cadera o columna vertebral lumbar como osteoporosis.

Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la media y el desvío estándar (DE) y para las variables cualitativas la frecuencia y el porcentaje.

Para el análisis de correlación entre las concentraciones de la vitamina D y los otros parámetros de laboratorio (i.e. concentración de calcio en suero) se utilizó el test de correlación de Pearson.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excel versión 07 y el paquete estadístico SPSS versión 11.1.

## RESULTADOS

Se registraron 67 pacientes post-menopáusicas procedentes de una consulta ambulatoria de reumatología, con un valor de la media de la edad de  $66 \pm 11,29$  años. Se constató concentraciones de vitamina D inferior a 30 ng/ml en 50 (74,6%) de los 67 pacientes estudiados. La media del valor de la vitamina D fue de  $23 \pm 9,15$  ng/ml, los demás valores de los parámetros de laboratorio registrados se observan en la tabla 1.

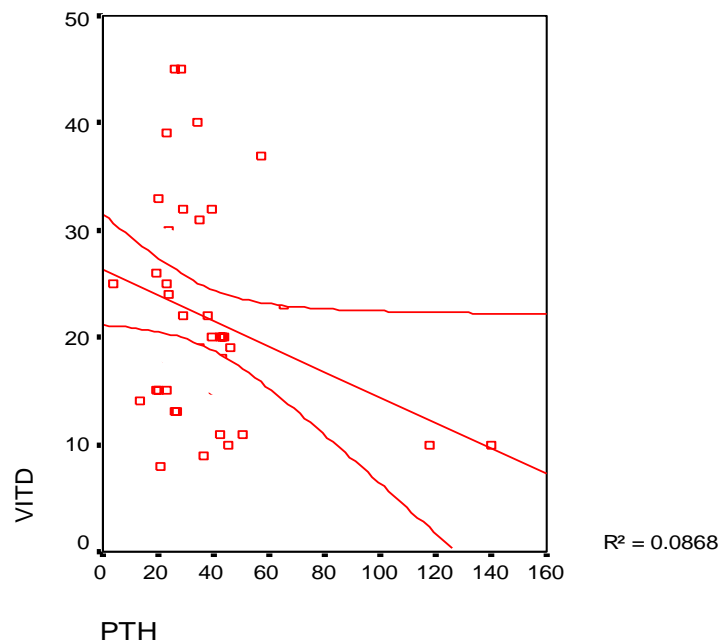
**Tabla 1.** Concentraciones de los parámetros de laboratorios analizados

Parámetros de LAB	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
VITD (ng/ml)	67	8,00	45,00	23,19	9,15
CA (mg/dl)	56	7,20	10,50	9,15	0,66
P (mg/dl)	44	2,50	6,40	3,81	0,63
PTH (pg/ml)	45	4,00	140,00	36,64	23,87

En relación a la densitometría ósea en 55 pacientes se observó una osteopenia y osteoporosis de la columna vertebral en el 11/55 (20%) y el 20/55 (36,36%) de los pacientes respectivamente y una osteopenia y osteoporosis de cuello de fémur en el 7/55 (12,72%) y 33/55 (60%) de los pacientes estudiados.

De los pacientes con Osteoporosis de columna vertebral, 7/11 (63,63%) de los pacientes tenían concentraciones de vitamina D inferiores a 30 ng/ml y de los pacientes con osteoporosis en cuello de fémur 5/7 (71,42%) de los pacientes tenían concentraciones de vitamina D inferiores a 30 ng/ml.

En el análisis de correlación, no se observó una correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones de vitamina D en relación con el calcio ( $P= 0,48$ ) y con el fósforo ( $P= 0,13$ ). Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre las concentraciones de vitamina D y las concentraciones de PTH ( $P= 0,049$ ) (figura 1).



**Figura 1.** Correlación entre las concentraciones de vitamina D y PTH

## DISCUSIÓN

La hipovitaminosis D en mujeres post-menopáusicas se observa con relativa frecuencia, sobre todo en mujeres con el diagnóstico de osteoporosis, a pesar de la importancia reconocida de esta vitamina en el tratamiento de esta enfermedad (4). En este estudio hemos observado que más del 70% de mujeres postmenopáusicas tenían concentraciones inferiores a 30 ng/ml de 25 (OH) vitamina D.

La concentración de vitamina D en sangre tiene un efecto sobre la absorción intestinal del calcio y el fósforo. En el presente estudio se analizó la correlación existente entre la concentración de esta vitamina y estos nutrientes, no obstante contrariamente a lo que podríamos esperar no hemos observado una correlación significativa, esto podría explicarse porque las concentraciones de estos nutrientes podrían estar influenciadas por otros factores y no solo las concentraciones de vitamina D (i.e. aporte en la dieta) o por los valores de la PTH.

La acción de la vitamina D se produce en gran medida a través del metabolito activo producido en una segunda etapa por un proceso de hidroxilación que se realiza en los riñones y que es estrechamente regulada por la PTH, el calcio y el factor de crecimiento de fibroblastos hueso-23 (FGF-23). Los niveles de PTH aumentan, tal y como lo hemos observado en nuestro estudio, en respuesta a la deficiencia de la vitamina D. No obstante esta correlación no se ha observado de forma consistente en otros estudios, por lo que las mediciones séricas de PTH podrían no ser útiles para monitorizar los valores de vitamina D en suero (10).

En relación a la densidad mineral ósea, en nuestro estudio hemos observado que un 26% de las pacientes post-menopáusicas con déficit de vitamina D presentaban datos densitométricos compatibles con osteoporosis en cadera, en columna o en ambas zonas.

Las personas mayores, especialmente las mujeres post-menopáusicas son más susceptibles a la osteoporosis debido a la deficiencia de estrógeno que promueve la resorción ósea y la ingesta inadecuada de calcio (Ca) y vitamina D, que son imprescindibles para proteger la salud ósea (11).

En los pacientes que son deficientes en vitamina D, se absorbe solo el 15% del calcio de la dieta, mientras que en personas que no son deficientes en vitamina D se absorbe entre

el 30 al 80% de calcio de la dieta. Actualmente está demostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia a la pérdida ósea acentuada, lo que conduce a la osteoporosis y a un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas (12-14). El conocimiento sobre los mecanismos por los cuales la vitamina D regula el metabolismo óseo, así como sus actividades extraesqueléticas diferentes, es cada vez mayor.

Durante los últimos 20 años, numerosos genes candidatos para la osteoporosis se han examinado (i.e. gen que codifica la PTH, el receptor de estrógeno, receptor de la calcitonina, los receptores del antagonista de la IL-1... etc ). En los últimos años el estudio de los mecanismos moleculares de acción de la vitamina D ha despertado un importante interés, en particular el estudio del gen que codifica los receptores de la vitamina D por lo que se ha convertido en uno de los genes candidatos más ampliamente examinados en la osteoporosis (15).

El riesgo de fractura a lo largo de la vida de un paciente con osteoporosis es de aproximadamente un 40%. Se ha podido observar en varios estudios una asociación entre la hipovitaminosis D con las fracturas en la osteoporosis con o sin hiperparatiroidismo (16-18). La relación entre la hipovitaminosis D y la fractura de cadera ha demostrado que las concentraciones disminuidas de vitamina D en suero son un factor de riesgo independiente relevante para la fractura de fémur (17, 18). De hecho, un 50% de las pacientes que presentan una fractura osteoporótica de cadera en EEUU tienen valores de vitamina D más bajos que 30 ng/ml (16). No obstante esta asociación no ha sido observada en otros estudios publicados (19).

Una fractura osteoporótica y la consiguiente pérdida de movilidad y autonomía a menudo representan para el paciente una importante disminución en la calidad de vida. Además, las fracturas osteoporóticas de la cadera y la columna vertebral tienen una tasa de mortalidad de hasta el 20% a los 12 meses, debido a que requieren hospitalización y aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones médicas, como infecciones respiratorias o enfermedad tromboembólica debido a la inmovilización crónica (20)

Es por eso que el estudio de los factores de riesgo (i.e. hipovitaminosis D) son de suma importancia a fin evitar estas complicaciones en la mayoría de las veces prevenibles con un tratamiento y un seguimiento adecuado por parte del médico. En nuestro estudio, debido a la escasa población analizada no se ha podido analizar esta asociación y tampoco hemos realizado un seguimiento de nuestros pacientes analizando la asociación de la hipovitaminosis D con el riesgo de fracturas. No obstante es importante considerar estos primeros resultados que servirán de base a futuros estudios que analicen el déficit de vitamina D y su asociación con la osteoporosis y las fracturas.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Boucher BJ. The problems of vitamin d insufficiency in older people. *Aging Dis.* 2012; 3(4): 313-29.
2. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992; 7:1005-10.
3. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ., 3rd Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res.* 1997;12:24-35.
4. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006; 260(3):245-54.
5. El Maghraoui A, Ouzzif Z, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, et al. Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Womens Health.* 2012; 12: 1-8.
6. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 61-8.
7. Puisto V, Heliövaara M, Impivaara O, Jalanko T, Kröger H, Knekt P, et al. Severity of vertebral

- fracture and risk of hip fracture: a nested case-control study. *Osteoporos Int.* 2011 Jan; 22(1): 63-8.
8. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(7): 1254-60.
  9. Trone DW, Kritz-Silverstein D, von Muhlen DG, Wingard DL, Barrett-Connor E. Is radiographic vertebral fracture a risk factor for mortality? *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1191-7.
  10. Boucher BJ. The problems of vitamin d insufficiency in older people. *Aging Dis.* 2012; 3(4): 313-29.
  11. Heaney RP, Weaver CM. Review Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32(1):181-94.
  12. Hollick MF, Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocr Diab.* 2002; 9: 87-98.
  13. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011; 364: 248-54.
  14. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 50-60.
  15. Horst-Sikorska W, Dytfeld J, Wawrzyniak A, Marcinkowska M, Michalak M, Franek E, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Mol Biol Rep.* 2013; 40(1): 383-90.
  16. Moniz C, Dew T, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in osteoporotic hip fracture patients in London. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 1891-4.
  17. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, Platz A, Henschkowski J, Michel BA, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone.* 2008; 42:597-602.
  18. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999; 281: 1505-11.
  19. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone.* 2007; 40(3):716-22.
  20. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-82.