

Estado de la vitamina D en adultos uruguayos aparentemente saludables, en invierno y en Montevideo

Juan C. Bagattini*, Enrique Barrios†, Raúl Barañano‡, Gastón Moratorio§, José María Montes¶, Silvana G. Laporte***, Rosina Ordoqui††, Fiorella L. Cavalleri††, Carlos Ortega§§, Thais Forster¶¶

Resumen

Objetivo: determinar la prevalencia del estado de la vitamina D por los niveles séricos de 25(OH) Vit D total y su relación con edad, sexo, etnia, índice de masa corporal (IMC), exposición solar y parámetros del metabolismo fosfo-cálcico en adultos de ambos sexos, aparentemente sanos, en invierno y en Montevideo (latitud sur 34,50°).

Material y método: estudio descriptivo, transversal, sobre 175/331 adultos (95% ≤ 50), 102 hombres y 73 mujeres (95% premenopáusicas), caucásicos (84%), exposición solar habitual (43%), IMC (62% >27 kg/m²). Se determinaron 25(OH) Vit D total, PTHi, calcemia iónica, fosfatemia, magnesemia y eIVFG.

Resultados: niveles de 25(OH) Vit D: 89% <30 ng/mL; Deficiencia (<14) 25,7%; Insuficiencia (≥14 - <30) 63,4%; Suficiencia (≥30 - <=80) 10,9% (diferencias altamente significativas entre las categorías), sin asociación con ninguna de las variables estudiadas. La PTHi se correlacionó negativa y muy significativamente con la calcemia iónica, pero su correlación inversa con 25(OH) Vit D no alcanzó significación. Sin hiperparatiroidismo secundario al déficit.

Conclusiones: la población aparentemente sana, en invierno, presentó muy alta prevalencia del estado de la vitamina D bajo, sin correlación significativa con ninguna de las variables. La PTHi mostró respuestas individuales diferentes frente a distintos niveles de 25(OH) Vit D, por lo que no es buen biomarcador del estado de Vit D en el organismo.

Con estos resultados (en concordancia con la bibliografía) y ante la imposibilidad del cribado de la población global por el alto costo del test surge la pregunta ¿qué hacer? ¿Suplementación profiláctica en todas las edades?, ¿cómo?, ¿cuánto reponer?, ¿hasta qué niveles?, ¿valores >30 ng/mL protegen igualmente la salud ósea y la extraósea? La controversia persiste.

Palabras clave: VITAMINA D
AVITAMINOSIS
HORMONA PARATIFOIDEA
CALCIO
ESTACIONES DEL AÑO
ADULTOS APARENTEMENTE SANOS
POBLACIÓN URBANA

Key words: VITAMIN D SERUM LEVELS
AVITAMINOSIS
PARATHYROID HORMONE
IONIZED CALCIUM
WINTER
APPARENTLY HEALTHY ADULTS
urban population

* Director del Departamento de Medicina, Facultad Medicina CLAEH; Médico Internista (FACP). Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

† Director del Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay.

‡ MSc-Director de la Clínica Médica y Consultora Médico-Laboral MEDILAB. Montevideo, Uruguay.

§ Director de la Clínica Médica y Consultora Médico-Laboral MEDILAB. Montevideo, Uruguay.

¶ Director de Laboratorio FERTILAB. Montevideo, Uruguay.

** Endocrinóloga. Laboratorio FERTILAB. Montevideo, Uruguay.

†† Endocrinóloga. Laboratorio FERTILAB. Montevideo, Uruguay.

‡‡ Lic. Mg. en Estadística, Prof. Adj. (Grado 3) del Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay.

§§ Ayudante Titular del Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

¶¶ Química Farmacéutica, MSc, Jefe del Centro de Documentación e Información Científica. Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

Declaración de conflicto de intereses: los investigadores de este estudio declaran que no tienen conflicto de intereses. La participación de los investigadores fue honoraria y no recibieron por ello ningún otro beneficio. El personal de enfermería y de servicios de las instituciones participantes (Clínica Médica y Consultora Médico-Laboral MEDILAB y del Laboratorio FERTILAB) es remunerado por desarrollar su actividad profesional habitual en las mismas.

Correspondencia: Dr. Juan C. Bagattini. Correo electrónico: jcbagattini70@gmail.com

Recibido: 18/9/16

Aprobado: 6/2/17

Introducción

La vitamina D (Vit D) es una verdadera hormona que se genera porque el 7-dehidrocolesterol cutáneo absorbe la radiación solar ultravioleta B (UVB) y se convierte en una prehormona (pre Vit D3 o precolecalciferol), que, a su vez, se isomeriza en Vit D3. Esta, llegada al espacio extracelular, se une a la proteína transportadora de Vit D y se hidroxila en el hígado en 25-(OH)-Vit D (calcidiol) y llega al riñón donde se hidroxila finalmente dos veces: a) a 1,25 (OH)₂ Vit D (su forma biológicamente activa, calcitriol), y b) para iniciar su catabolismo a ácido calcitroico, inactivo y soluble que se elimina por la bilis. Junto a la PTH son los reguladores más importantes de metabolismo fosfo-cálcico y de la salud ósea. Entre ellas existe una relación de *feedback* conocida, aunque intervienen otros factores, algunos todavía no identificados. La PTH estimula la síntesis de Vit D en el riñón y la Vit D actúa inhibiendo la secreción de PTH. Su función más importante es regular la calcemia iónica, manteniéndola en rangos muy acotados, actuando sobre el intestino, el riñón y el hueso, al tiempo que promueve la excreción de fosfato por la orina. Por su lado, la Vit D estimula la homeostasis fosfo-cálcica, promoviendo la adecuada mineralización para la formación del hueso normal. Ambas hormonas se entrelazan en otros complejos *feedbacks* con las recientemente descubiertas FGF23 (*fibroblast growth factor 23*) y klotho (hormonas predominantemente vinculadas al metabolismo del fosfato), contribuyendo a entender mejor los diferentes circuitos de diálogo entre la paratiroides, el intestino, el osteoblasto y el riñón, para mantener la homeostasis mineral sistémica, el metabolismo energético y la salud ósea, aun cuando no se tenga todavía una comprensión completa del funcionamiento integrado de estas redes hormonales⁽¹⁻³⁾.

Otros tejidos corporales que no participan en el equilibrio fosfo-cálcico pueden producir localmente 1,25 (OH)₂ Vit D (colon, próstata, mama, etcétera), lo que permite pensar que a través de la regulación de numerosos genes ayudaría a controlar el crecimiento y la diferenciación celular, disminuyendo el riesgo de su transformación maligna. Disminuiría la producción de renina por el riñón y habría una función inmunomoduladora sobre los monocitos y los linfocitos T y B activados.

Por ello, además del papel fundamental en el metabolismo mineral, se sugiere su posible participación en enfermedades extraesqueléticas crónicas, en la reducción de la inflamación, de supresión sobre tumores (sobre todo cáncer colorrectal, menos evidente en mama y próstata), la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2, la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, de marcador de actividad de las enfermedades

inflamatorias intestinales y de la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la depresión, la sarcopenia, en la tasa de caídas y de fracturas y en la mortalidad de los añosos, y otras. Se ha comprobado asociación entre los niveles séricos bajos y las enfermedades citadas. Los factores de confusión hacen dificultoso el establecimiento de una relación causal. Incluso, su reposición a niveles adecuados, por largo tiempo en algunas de ellas, no ha permitido prevenir o tratar la enfermedad en cuestión^(1,3,4-14).

Hay incongruencia entre los datos experimentales de laboratorio y observacionales versus los estudios de intervención.

La 25(OH) Vit D total es la principal forma circulante de la Vit D, con una vida media de alrededor de tres semanas; es un marcador de aporte reciente de Vit D y del estado de Vit D desde la piel y la dieta.

Los niveles séricos en las personas aparentemente saludables están influenciados por muy diferentes factores, solo algunos de ellos modificables: edad, pigmentación de la piel, latitud, duración del día, estaciones del año, nubosidad, *smog*, modos de exposición solar habitual voluntaria o laboral, utilización de protectores solares con alto bloqueo de la radiación ultravioleta, dieta sin enriquecimiento de Vit D y calcio, índice de masa corporal (IMC), menopausia, amamantamiento prolongado sin aporte de Vit D y calcio, y (creciendo) la importancia de algunos fármacos (la polifarmacia de los añosos hace más probables estas interacciones) en su descenso^(1,3,10-15).

Las publicaciones sobre el estado de la Vit D de ciertas poblaciones de uruguayos (adolescentes, adultos de ambos sexos y mujeres posmenopáusicas) y la difusión del tema a nivel nacional se deben fundamentalmente a los trabajos de Mendoza B y colaboradores (Clínica de Endocrinología y Metabolismo) y a Silva L y colaboradores (Departamento de Laboratorio de Patología Clínica) de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Los objetivos de este trabajo fueron: determinar la prevalencia del estado de la vitamina D (a través de los niveles séricos de 25-OH-Vit D) y su relación con edad, sexo, etnia, IMC, datos de exposición solar habitual aportados por los participantes, PTHi, calcemia iónica, fosfatemia, magnesemia y eLVFG en una población urbana, aparentemente saludable, de adultos, de ambos sexos y de diferentes etnias, económicamente activa, en invierno, en la ciudad de Montevideo (34,50° de latitud sur). De determinarse una alta prevalencia del estado de la Vit D bajo en esta población se comentarán las directivas para su posible solución.

Material y método

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Británico de Montevideo. En todos los casos los participantes completaron un formulario individual de consentimiento informado.

Diseño

Estudio descriptivo, de tipo transversal, de no intervención.

Recolección de datos

Durante el invierno (julio a setiembre de 2015), 331 sujetos, entre 18 y 76 años, de ambos sexos, de la región urbana, caucásicos y no caucásicos, de diferentes niveles de alfabetización y económicos que concurren espontáneamente a una clínica médica y consultora médico-laboral^(*) para tramitar el carné de salud, obligatorio para todos los trabajadores activos. Esto implicó: a) entrevista clínica por médico: anamnesis dirigida por un formulario (con respuestas binarias Sí/No) en el que se incluían los reportes cualitativos sobre su dieta usual (consumo de lácteos, huevo, pescados ricos en Vit D: atún, salmón, sardinas) y sus hábitos de exposición solar (evitación; exposición de cuerpo entero; cabeza, manos y piernas; tipo de trabajo exterior/interior; uso de ropa de cobertura y protectores solares), seguido del examen físico completo; b) interrogatorio sobre fármacos que consumen, quedando permitidos todos los que no están en la lista de exclusiones descrita más abajo; c) exámenes de laboratorio clínico de valoración general.

Se excluyeron 24 sujetos por datos incompletos; 132 por historia actual o pasada de afección médica o quirúrgica (infecciosa crónica, inmunológica, neoplásica, endocrina, hematológica, hepática, renal, gastrointestinal, neurológica o psiquiátrica, fracturas previas reiteradas, incapacidad física o mental) o alteraciones de los exámenes de laboratorio, o fármacos que afectan el metabolismo fosfo-cálcico: corticoides por cualquier vía, orlistat, colestiramina, antiepilépticos; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y ARA II, diuréticos tiazídicos o de asa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antitiroideos, levotiroxina, bisfosfonatos por cualquier vía y otros antirreabsortivos, calcitonina humana o de salmón (nasal o inyectable), suplementos o Vit D, calcio elemento; combinados Vit D y calcio; d) uso de camas solares.

Los restantes 175 pacientes reflejan la población objetivo de este estudio.

Exámenes de laboratorio

En ayunas de por lo menos seis horas: a) muestra de sangre venosa periférica* en tubos prerrefrigerados (obtenida, según orden de llegada, desde 7 a 11:30 ho-

ras). Se separó el suero mediante centrifugación y se guardó a -20 °C hasta análisis.

Se determinaron: glicemia (intervalo de referencia [IR]: 0,8-1,0 g/L), (colorimétrico; Wiener glicemia enzimática AA, línea líquida; equipo: Metrolab CM250); colesteroemia total (IR: ≤ 200 mg/dL), (colorimétrico; Wiener Colestat enzimático AA, línea líquida; equipo: Metrolab CM250); VDRL (IR: negativo), (RPR carbón. Anticuerpos no treponémicos en suero; Wiener Slide Test).

En la misma muestra de suero^{**}: Na⁺ (IR: 135-150); K⁺ (IR: 3,8-5,1); Cl⁻ (IR: 98-105) mmol/L (ión selectivo; equipo: Roche Cobas 6000/501c); Mg (mg/dL-IR: 1,5-2,6) y PO₄ (mg/dL-IR: 2,0-4,5) (colorimétrico; equipo: Roche Cobas 6000/501c); calcemia iónica (mmol/L-IR: 1-1,4) (ión selectivo, equipo: Roche AVL 9180); creatinemia (mg/dL- IR:H <1,4 y M<1,2) (Jaffe modificada, picrato alcalino cinético, equipo: Dimension Siemens); albuminemia (g/dL, IR: 3,5-5,8), (colorimétrica, azul de bromocresol; equipo: Dimension Siemens); PTH intacta 1-84 (pg/mL-IR:15-85) (quimioluminiscencia directa; equipo IDS-IDS ISYS); 25-(OH) Vit D total (nanogramos/mL= ng/mL-IR: 5,9-64,9) (quimioluminiscencia directa; equipo: IDS-IDS. Sistema analítico: IDS-IDS multianalizador automático: intervalo de medición 5-140 ng/mL. *CV% interensayo*: para una media de 6,7 ng/mL: 16,9%; para una media de 25,8 ng/mL: 10,4% y para una media de 74,2 ng/mL: 8,9%. *CV% interensayo de Fertilib*: para una media de 14,8 ng/mL: 10,5%; para una media de 29,0 ng/mL: 7,8% y para una media de 65,6 ng/mL, 6,9%. *Sensibilidad analítica* (CLSI EP17A): 5,5 ng/mL. *Especificidad*: 25(OH) Vit D3 100%; 25 (OH)2 Vit D2 (100%); 24,25(OH)2 Vit D3 (100%); colecalciferol (2,7%); ergocalciferol (2,7%).

En la literatura consultada se utilizan de modo indistinto ambas unidades (ng/mL y nmol/L).

La concentración sérica de 25-(OH) Vit D y los criterios para definir Deficiencia, Insuficiencia, Suficiencia, Altos figuran en la tabla 1 y son los adoptados para este estudio (Laboratorio Fertilib^{**}).

Cálculos

$$\text{Índice de masa corporal (IMC-kg/m}^2\text{)}: \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla (m)}^2}$$

Área de superficie corporal (ASC- m²):

$$x = \sqrt{\frac{\text{Peso (kg)} * \text{Altura (cm)}}{3.600}}$$

(fórmula de Morsteller)

* Clínica Médica y Consultora Médico-Laboral MEDILAB, Bvar. Artigas 2180, Montevideo, Uruguay (info@medilab.com.uy).

** Laboratorio FERTILAB, Canelones 2291, Montevideo, Uruguay (fertilib@fertilib.com.uy).

Tabla 1. Niveles séricos de 25-(OH) Vit D y criterios utilizados.

| nmol/L(+)(++) | ng/mL(+)(++) | Estado vit. D |
|---------------|--------------|---------------------|
| <20 | < 8 | Deficiencia severa* |
| 20 - <35 | ≥8 - <14 | Deficiencia |
| ≥35 - <75 | ≥14 - <30 | Insuficiencia |
| ≥75 - <200 | ≥30 - <80 | Suficiencia |
| ≥200 | ≥ 80 | Alto |

* Puede estar asociada a osteomalacia.

Los niveles > 80 ng/mL se consideran potencialmente tóxicos. (Esto es motivo de discrepancias; ver texto).

(+) nmol/L= nanomol/L (+) ng/mL= nanogramos/mL

(++) Factores de conversión: 1 nmol/L = 0,4 ng/mL - 1 ng/mL = 2,496 ~ 2,5 nmol/L

Estimación (*e*) del índice de volumen de filtración glomerular (*e*IVFG- mL/min) (ecuación de Cockcroft-Gault):

$$eIVFG = (140 - \text{Edad [en años]}) * \text{Peso (kg)} / 72 + \text{creatininemia (mg/dL)}^{(*)}$$

(*) Cuando los valores de creatininemia fueron <1 mg/dL en la fórmula se consideró como creatininemia =1 mg/dl.

Si pertenecía al sexo femenino se multiplicó el resultado * 0,85.

Para la expresión en mL/min * 1,73 m² de área de superficie corporal debió corregirse según el valor obtenido del ASC (según la fórmula aportada) mediante una simple regla de tres.

Análisis estadístico

Para las variables continuas se testeó su normalidad gráficamente y mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se presentan como mediana, rango intercuartílico (IIQ: 25-75) y rango de máximos y mínimos (Mn-Mx). Se evaluó la correlación entre las variables gráficamente por diagramas de dispersión y luego se calculó la correlación lineal de Pearson.

Las variables cualitativas fueron presentadas mediante su frecuencia absoluta y porcentajes. Se analizó asociación de variables categóricas con el test de chi cuadrado. Rechazada la hipótesis de normalidad se utilizaron las pruebas no paramétricas, pruebas para dos muestras independientes: U de Mann-Whitney; pruebas para varias muestras independientes: H de Kruskal-Wallis, para encontrar alguna diferencia significativa en las

variables continuas entre los grupos de 25(OH) Vit D (Deficiencia, Insuficiencia, Suficiencia).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron considerando un nivel de significación de 5%.

Se utilizó para el análisis de los datos el paquete estadístico SPSS v.18.0®.

Resultados

De 175 pacientes, 102 (58,3%) de sexo masculino; 73 (41,7%) de sexo femenino, con 69 (95%) premenopáusicas; 147 (84%) caucásicos y 166 (95%) tenían edades ≤ 50 años (tabla 2)

Los niveles séricos de 25(OH) Vit D total y su distribución se observan en la figura 1.

Según los puntos de corte adoptados (tabla 2), 89% presentaron niveles <30 ng/mL, deficientes ([25,7%] - insuficiente [63,4%]), con igual distribución entre sexos. Solo 10,9% eran suficientes (mayor valor: 47,3 ng/mL), con diferencias altamente significativas entre las categorías (figura 2).

No hubo asociaciones significativas entre 25(OH) Vit D total y edad, etnia, sexo, IMC, datos de exposición solar habitual aportados por los pacientes, fosfatemia, magnesemia, albuminemia y *e*IVFG entre los grupos.

Los niveles de PTHi estuvieron todos dentro del intervalo de referencia. Si bien las medianas más altas de PTHi se correspondieron con las medianas más bajas de 25(OH) Vit D y parece haber una tendencia, su correlación inversa no fue estadísticamente significativa (figura 3: $r = (-) 0,134/p = 0,076$). Con la edad, su asociación fue altamente significativa (figura 4: $r = 0,279/p = 0,000$) que por sexo solo se mantuvo en hombres (H: $r = 0,359/p = 0,000$; M: $r = 0,136/p = 0,250$). No existió asociación entre PTHi y *e*IVFG.

Los niveles de calcemia iónica se situaron dentro del intervalo de referencia. No hubo correlación inversa significativa con 25(OH) vit D (figura 5: $r = (-) 0,073/p = 0,338$). Fue negativa y significativa con la edad (figura 6: $r = (-) 0,205 /p = 0,006$); por sexo, solo continuó en hombres (H: $r = (-) 0,242/p = 0,014$; M: $r = (-) 0,242/p = (-) 0,15$). Con la PTHi fue inversa y altamente significativa (figura 7: $r = (-) 0,270/ p = 0,000$). Sin asociación con *e*IVFG.

La fosfatemia tuvo una correlación inversa y significativa ($r = (-) 0,158/p = 0,037$), y la magnesemia directa y significativa ($r = 0,207/p = 0,006$) con la edad.

La *e*IVFG y la edad se correlacionaron inversa y muy significativamente (figura 8: $r = (-) 0,431/p = 0,000$), como era esperable.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones más relevantes de este trabajo fueron: muestra pequeña; desarrollado solo en invierno; neto

Tabla 2. Características globales y en categorías según los niveles séricos de 25(OH) Vit D. Se reportan mediana, intervalo intercuartílico (IIQ) y rango mínimo-máximo (Mn-Mx)

| Ítem | Deficiencia (<14 ng/mL) | Insuficiencia ($14 - <30$ ng/mL) | Suficiencia/ ($\geq 30 - < 80$ ng/mL) | Valor p S $<0,05$ |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| n=175 (%) | n= 45 (25,7) | n=111 (63,4) | n=19 (10,9) | |
| Edad (años) 30 IIQ 26-39 /Mn-Mx18-76 ≤ 50 a.: 166 (95%) | 30 26-37/19-54 | 30 25-39/18-63 | 30 23-42/19-76 | NS |
| Sexo M 102 (58,3%) / F 73 | 26 (57,8%)/19 | 65 (58,6%)/46 | 11 (57,9%)/8 | NS |
| Etnia Caucásicos 147 (84%) / No caucásicos 28 | 41 (91,1%)/4 | 91 (82%)/20 | 15 (78,9%)/4 | NS |
| IMC (kg/m ²) 24,9 IIQ 22,8- 28,4-/Mn-Mx 18,3-38,9 | 24,3 22,5-27,7/18,3-33,2 | 25,5 23-28,6/19,3-38,9 | 24,4 22,2-26,3/21,6-36,9 | NS |
| Exposición solar habitual Si: 75 (43%)/No: 100 | 17 (37,8%)/28 (62,2%) | 47 (42,3%)/64 (57,7%) | 11 (57,9%)/8 (42,1%) | NS |
| 25(OH) Vit D (ng/mL) 17,8 IIQ 13,8-23,4 /Mn-Mx 7,2-47,3 | 10,7 9,15-12,6/7,2-13,8 | 18,7 16,5-22,1/14,3-29,9 | 32,3 31,4-37,3/30,2-47,3 | S Def vs Insuf Def vs Suf Insuf vs Suf |
| PTHi (pg/mL) 27,8 IIQ 20,9-37,6 /Mn-Mx 10,5-82,6 | 31,6 21,65-42,75/10,5-81,6 | 27 20,3-36,6/16,5-82,6 | 25,9 16,7-38,5/10,9-50,0 | NS |
| Calcemia iónica (mmol/L)1,3 IIQ 1,28-1,32/Mn-Mx 1,22-1,38 | 1,3 1,29-1,32/1,23-1,36 | 1,3 1,27-1,32/1,22-1,38 | 1,3 1,26-1,31/1,22-1,34 | NS |
| Fosfatemia (mg/dL) 3,3 IIQ 3-3,7/Mn-Mx 2,2-5,2(*) | 3,3 2,9-3,6/2,4-4,3 | 3,4 3,0-3,8/2,5-5,2 (*) | 3,3 2,7-3,9/2,2-4,1 | S |
| Magnesemia (mg/dL) 2,2 IIQ 2,1-2,3/Mn-Mx 1,8-2,6 | 2,2 2,05-2,2/1,9-2,4 | 2,2 2,1-2,3/1,8-2,5 | 2,2 2,1-2,4/1,9-2,6 | NS |
| Albuminemia (g/dL) 4,5 IIQ 4,3-4,7/Mn-Mx 3,7-5,2 | 4,5 4,3-4,7/3,9-5,2 | 4,6 4,4-4,7/3,7-5,1 | 4,5 4,2-4,6/3,9-5,0 | NS |
| Creatininemia (mg/dL) 0,84 IIQ 0,71-0,96/Mn-Mx 0,42-1,25 | 0,79 0,68-0,96/0,47-1,23 | 0,86 0,72-0,95/0,42-1,25 | 0,80 0,75-1,0/0,52-1,1 | NS |
| eIVFG (mL/min *1,73 m ² ASC) 94,9 IIQ 85,2-105/Mn-Mx 60-126 | 92,4 84,4-105,3/64,7-122,3 | 95,3 85,5-106,2/60-125,2 | 94,2 83,5-102,7/61-126,1 | NS |

(*) Fosfatemia = 5,2 mg/dL (hiperfosfatemia): no se encontró explicación para este resultado; no fue posible una nueva determinación.

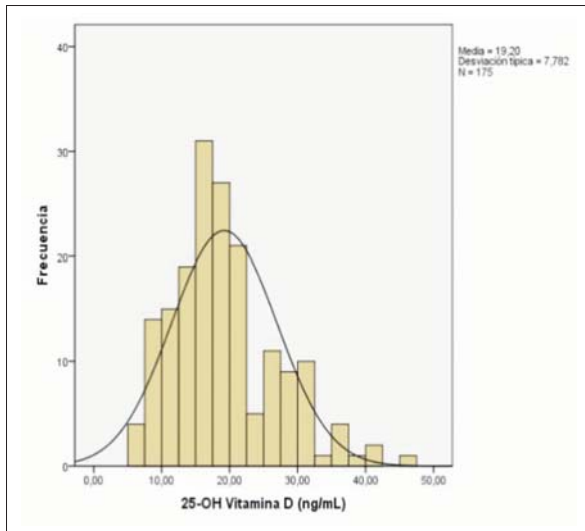


Figura 1. Distribución de niveles séricos de 25(OH) Vit D en la muestra.

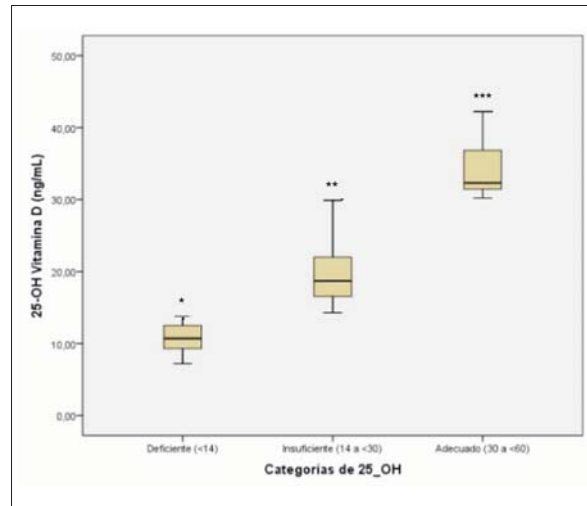


Figura 2. Niveles de 25(OH) Vit D y diferencias entre categorías. (Significativo: * vs **, * vs ***; ** vs ***; $p = 0,000$).

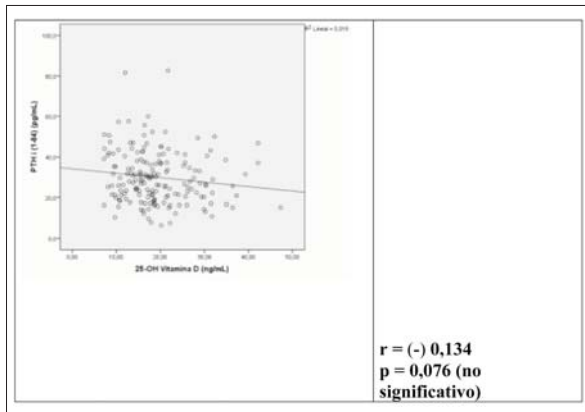


Figura 3. Correlación entre 25(OH) Vit D y PTHi.

predominio de la población de caucásicos y ≤ 50 años (en un país con población que no crece y que progresivamente envejece); número de sujetos en relación con el número de variables relevadas (limitaciones a la desagregación de la información); diseño transversal del estudio con una sola muestra de sangre; muy especialmente las condiciones particulares de la muestra blanco: las características socioeconómicas, de alfabetización y geográficas de la población urbana analizada (ignorando el área rural) tiene sesgos notorios respecto a la de todo el país. De este modo, sus eventuales proyecciones a nivel nacional deberán ser formuladas con la cautela y la precisión debidas.

Discusión y conclusiones

El estado de la Vit D bajo^(1,3,20-30) es muy frecuente en diversas poblaciones mundiales, asintomáticas y aparentemente saludables, en todos los grupos etarios (aunque más prevalente en añosos) y en diversas etnias (sobre todo de piel oscura) y con inadecuada exposición solar.

La latitud, las estaciones del año, la etnia y sobre todo la exposición solar seguramente intervienen decisivamente en los niveles de 25-(OH) Vit D, aunque no sean los únicos determinantes. En países europeos, asiáticos y americanos, en diferentes latitudes (e incluso dentro de los mismos y con abundante sol), con diferencias étnicas y dietarias muy ostensibles, el estado de la Vit D poblacional muestra grandes variaciones^(1,3,20-30).

La exposición solar es muy importante y, en general, hay una correlación positiva de los niveles séricos de Vit D en el verano. Las investigaciones muestran que su valoración es con frecuencia cualitativa. A través del testimonio de los pacientes, González y colaboradores⁽²³⁾ estiman índices solares constituidos por *tiempo de exposición en la semana previa* (1 = infrecuente; 2 = frecuente) más la *magnitud de la radiación solar percibida* (1 = baja; 2 = alta). Se consideró normal un valor de 3 o 4. Oliveri y colaboradores⁽²⁶⁾ se guían por los informes del Servicio Nacional de Meteorología sobre promedios de horas de sol (heliofanía) y temperatura ambiente según la latitud de cada región en donde transcurrió la investigación. Otros estudios^(18,22) incluyen en el cuestionario básico la exposición usual o la evitación de la misma; el tipo de trabajo (exterior o interior); de cuerpo entero;

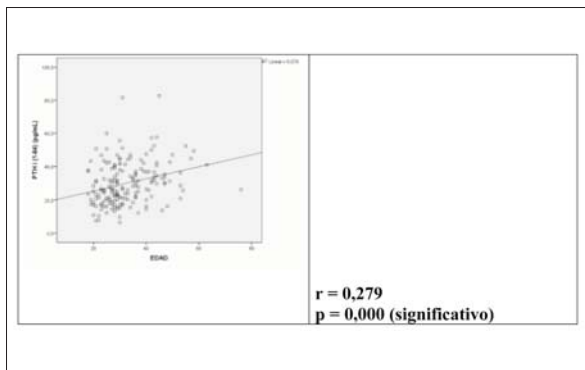


Figura 4. Correlación entre niveles séricos de PTHi y edad.

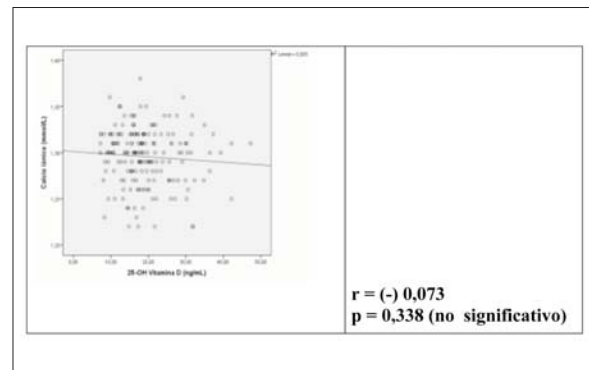


Figura 5. Correlación entre 25(OH) Vit D y calcemia iónica.

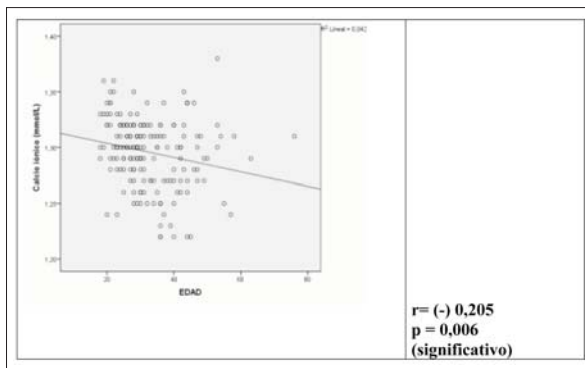


Figura 6. Correlación entre calcio iónico y edad.

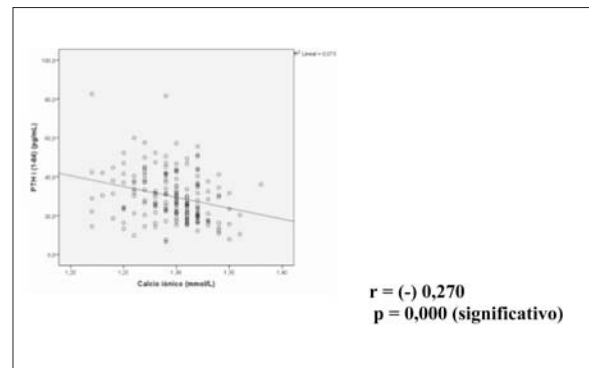


Figura 7. Correlación entre calcio iónico y PTHi.

solo de manos y piernas y cabeza; uso de ropa de cobertura o de protectores solares. Esta última metodología fue la utilizada aquí.

La dieta usual puede apreciarse a través de conocidos cuestionarios dietéticos específicos que controlan la calidad y el volumen de las ingestas durante 24 horas. Sin embargo, es también muchas veces juzgada de modo cualitativo a través de los reportes de los pacientes sobre el consumo de huevos, leche y otros lácteos, y de pescados ricos en Vit D, suplementos orales de calcio, Vit D o combinados, por lo que se puede estimar la cuantía de los aportes^(18,22,23,26). Por sí sola es insuficiente para cubrir las necesidades diarias, según la edad y el momento fisiológico. Está confirmada la utilidad de la fortificación de los lácteos, medida por su impacto beneficioso sobre parámetros del metabolismo fosfo-cálcico^(1,3,31). La dieta uruguaya promedio es insuficiente en Vit D y calcio (las leches de consumo habitual no están enriquecidas y el consumo de los pescados ricos en Vit D es pobre). Trabajos nacionales⁽¹⁸⁾ confirmaron en muestras pequeñas (35 jóvenes sanos de Montevideo) que la ingesta media diaria uruguaya de Vit D era de 45 UI \pm 36 UI (00-162 UI), muy por debajo del promedio diario de ingreso recomendado para cubrir

los requerimientos nutricionales del 97,98% de personas saludables (*recommended dietary allowances*, RDA): de 19 a 70 años (600 UI/día promedio); >70 años (800 UI/día promedio)^(1,16,38).

La obesidad (medida por el IMC >30 kg/m²) está asociada a una disminución de los niveles de 25(OH) Vit D.

En este estudio, realizado durante el invierno, con neto predominio de caucásicos, de participantes jóvenes y de mediana edad, y de premenopáusicas, se registran niveles de 25(OH) Vit D bajos y muy bajos, y no pudo verse asociación con edad, sexo, etnia, IMC y la exposición solar habitual versus los no expuestos.

Los puntos de corte de 25(OH) Vit D han sido diferentemente apreciados por autores muy reconocidos⁽²⁰⁻²²⁾, usando distintos métodos analíticos. Así, se dificulta aún hoy la interpretación de los resultados. En años recientes, agencias de control de calidad internacionales los compararon con el método de referencia, la cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS, por su sigla en inglés)^(1,3,10-12), confirmando una correlación alta y suficientemente confiable⁽²⁰⁾, salvo en valores muy bajos y muy altos, donde la dispersión puede ser importante.

En esta población la alta prevalencia en invierno de valores bajos de Vit D (89%) fue muy semejante a la de otros países, utilizando técnicas y puntos de corte de 25(OH) Vit D similares a los utilizados en ella; por ejemplo, con puntos de corte ≥ 15 ng/mL⁽¹⁸⁾ los niveles de Suficiencia eran 51,4% (2001); con ≥ 20 ng/mL⁽²³⁾, 40% (2007); con ≥ 30 ^(19,22) fueron 8% (2011) y 3% (2009), respectivamente. Esto refleja cómo en el transcurso de los años fueron variando las opiniones de los investigadores sobre los niveles suficientes de Vit D para la salud ósea. Habría un creciente consenso en aceptar como suficientes los niveles de 30-32 ng/mL (que son los de este estudio)⁽²¹⁾. Para la salud extraósea aún no han sido establecidos^(4-11,20-22,24). International Osteoporosis Foundation y American Geriatric Society sostienen que por lo menos con 30 ng/mL (75 nmol/L) se minimiza el riesgo de caídas y de fracturas. Sin embargo, KM Sanders y colaboradores⁽³²⁾, en un estudio aleatorizado y doble ciego contra placebo, en una población de mujeres añosas (>70 años), con altas dosis de Vit D en otoño-invierno mantenidas por años y alcanzando niveles >48 ng/mL (>120 nmol/L) vieron incrementarse las caídas y las fracturas en el grupo suplementado.

Los niveles de PTHi y su asociación con otros parámetros de la homeostasis fosfocálcica están influenciados por diferentes factores, algunos no bien conocidos. Según S. Minisola y colaboradores, A. A. Portale y colaboradores y J. M. Paik y colaboradores⁽³³⁻³⁶⁾ en pacientes sanos la PTHi aumentó significativamente con la edad y en ambos sexos (mayor en mujeres y con diferencias étnicas).

La calcemia iónica disminuyó significativamente con la edad (por sexo, solo en hombres).

Existió una correlación inversa significativa entre calcemia iónica y PTHi en hombres y mujeres fértiles, pero no en posmenopáusicas.

Dado el *feed-back* y la relación temporal reconocidos entre ellas^(1,3,36), se pensó que el nivel óptimo de 25(OH) Vit D total era aquel que producía la supresión máxima de la PTHi. Sin embargo, se mostró que variaban entre 12 ng/mL (=30 nmol/L) a 39 ng/mL (= 99 nmol/L)⁽²⁰⁻²²⁾. Esta discrepancia enfatiza que la PTHi no es un buen biomarcador del estado de la Vit D en el organismo. La variación individual argumenta a favor de diferencias genéticas en el metabolismo de la Vit D.

La fosfatemia descendió con la edad (por sexo, solo en hombres). Es probable que la falta de estrógenos en las posmenopáusicas explique parte de este efecto⁽³³⁾.

Se ha encontrado una relación significativa inversa entre PTHi y 25(OH) Vit D^(18,19,22,23,26), sobre todo en ancianos, sin diferencias de la calcemia iónica entre jóvenes y añosos sanos, por lo que no puede ser atribuido a las variaciones de esta última⁽³⁴⁾.

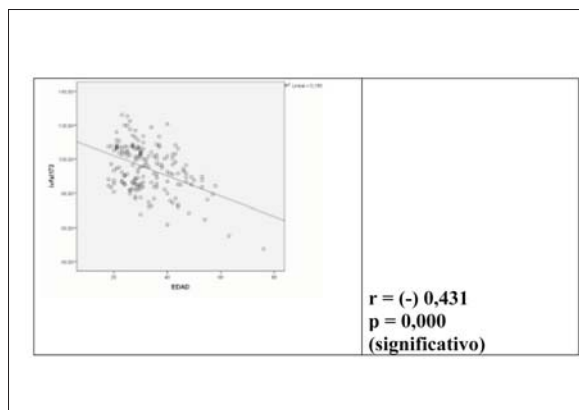


Figura 8. Correlación entre elVFG y edad.

En este estudio el comportamiento de la PTHi, de la calcemia iónica y del fosfato con la edad fue similar a lo comentado, así como la relación negativa y altamente significativa entre Ca^{++} y PTHi. No fue posible hallar asociación entre 25(OH) Vit D con la PTHi ni con la calcemia iónica.

La homeostasis fosfocálcica se mantiene a pesar de niveles bajos de 25(OH) Vit D total en adultos asintomáticos añosos de ambos sexos, por lo que su efecto sobre la PTHi está parcialmente mediado a través de la promoción de la absorción intestinal de calcio. La mala absorción cálcica y del fosfato no ocurre hasta niveles de 25(OH) Vit D muy bajos (<20 o <10 ng/ml), y en esos casos la PTHi aumenta los niveles de la hormona 1,25(OH)₂ Vit D, siendo responsable del aumento del recambio óseo y de la osteomalacia en el adulto por el hiperparatiroidismo secundario a la deficiencia severa^(20,22).

El alto predominio del estado de la Vit D bajo en personas aparentemente sanas encontrado lo convierte en un problema práctico para el médico clínico y para el sistema de salud, dado que hay muchos aspectos a definir.

El test para su detección es actualmente costoso⁽²⁰⁻²²⁾, y en muchos países, incluido Uruguay, el cribado universal se hace imposible. No hay duda en aquellas personas con factores de riesgo de deficiencia o con datos de laboratorio o radiológicos que la sugieran: pacientes añosos e institucionalizados; malnutrición asociada a enfermedades crónicas; baja exposición solar; síndromes de malabsorción de cualquier causa médica o quirúrgica (síndrome de intestino corto, enfermedades inflamatorias intestinales, cirugía bariátrica, celiaquía, amiloidosis, etcétera); enfermedades renales (insuficiencia renal con >60% de IVFG, síndrome nefrótico); enfermedades hepáticas severas; drogas (sobre todo algunos antiepilépticos y otras ya referidas); PTHi y fosfatasa alcalina total / ósea elevadas, hipocalcemia, hipofosfatemia; disminución

de masa mineral ósea; caídas frecuentes en añosos; fracturas por fragilidad ósea, etcétera.

Se ha planteado la suplementación profiláctica en personas sanas de todas las edades. Sin embargo, hay opiniones divididas en cuanto a cómo y hasta qué niveles reponer y cuál es la respuesta esperable al aporte por vía oral de Vit D3 según las dosis. Por otro lado, la mayor parte de la literatura sobre este punto ha sido realizada predominantemente en caucásicos y no parece ser igual el comportamiento en otras etnias. Para algunos autores, no hay una relación lineal con el aporte, variando con los niveles iniciales y con la duración de la suplementación. El aumento a >20 ng/mL requirió más Vit D que su incremento por debajo de 20 ng/mL desde el valor basal⁽¹⁻³⁾. Otro trabajo⁽³⁷⁾, evaluando tres diferentes regímenes de tratamiento con macrodosis de Vit D3 por semana en pacientes caucásicos de la misma región geográfica de Bélgica (Lieja) y niveles de 25(OH) Vit D bajos basales similares, demuestra una relación dosis-respuesta, lográndose recién un *plateau* a la octava semana y alcanzando >30 ng/mL solo 57,1%.

Otro punto en discusión son los niveles de seguridad más altos, no tóxicos de 25(OH) Vit D^(20,21). La información es también insuficiente; 80 ng/mL (200 nmol/L) ha sido el más bajo asociado a toxicidad en pacientes sin hiperparatiroidismo primario y con función renal normal. N. Binkley y colaboradores⁽³⁹⁾, con dosis de 1.600 UI/día o 50.000 UI/mes en 64 participantes durante un año, no tuvieron parámetros de toxicidad en los niveles de (25[OH] Vit D, PTHi, fosfatasa alcalina ósea y calciuria de 24 horas), e incluso 12/64 (19%) no habían aumentado a >30 ng/mL. La mayor parte de los pacientes con toxicidad por Vit D tienen niveles >150 ng/mL (>375 nmol/L). Aunque el aporte excesivo de suplementos de Vit D puede conducir a hipercalcemia, la toxicidad es extremadamente rara y ocurre luego de recibir >10.000 UI/día durante períodos prolongados. K. M. Sanders y colaboradores⁽³²⁾, con dosis anuales en otoño o invierno de Vit D3 (50.000 UI/día por 10 días) por tres a cinco años y niveles >50 ng/mL (>125 nmol/L), no encontraron evidencias de toxicidad.

La comunidad médica tiene un exagerado temor a este efecto adverso muy infrecuente e incluso evita la suplementación en las poblaciones de riesgo definidas anteriormente.

Sin embargo, B. Dawson-Hughes⁽²¹⁾ llama a la reflexión por la existencia de estudios conflictivos sobre el riesgo potencial aumentado de algunos cánceres (por ejemplo, pancreático y próstático) y de la mortalidad con niveles >30 a 48 ng/dL (>75 a 120 nmol/L). N. Binkley y colaboradores⁽²⁴⁾ proponen no ir más allá de 60 ng/mL (150 nmol/L).

Recientemente, en un estudio exhaustivo de la literatura disponible, la U.S. Preventive Services Task Force (2014) concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance entre beneficios y potenciales daños del cribado para el diagnóstico del estado de la Vit D bajo y del tratamiento temprano en adultos asintomáticos⁽⁴⁰⁾.

Se deben esperar nuevos resultados de megaestudios controlados y aleatorizados en marcha para saber si la salud ósea y extraósea se deben manejar con niveles de 25(OH) Vit D similares o no, así como la posibilidad de que la Vit D confirme su papel (beneficioso o no) en diferentes afecciones extraóseas en las que ha sido involucrada.

Agradecimientos

Para este trabajo, las colaboraciones provenientes de Laboratorio Spefar y su producto Mulsi D3 comprimidos, y Biodiagnóstico-Cabinsur SA-IDS (Reino Unido) han sido fundamentales para lograr su realización.

Abstract

Objectives: Determine the prevalence of the “Vitamin D Status” through the serum levels of total 25(OH) Vit D and its relationship with age, sex, ethnicity, BMI, usual sun exposure and parameters of the phosphate-calcium metabolism, in an adult population, of both sexes, asymptomatic and apparently healthy, in winter, in Montevideo (Latitude 34,50° S)

Material and methods: Cross-sectional, descriptive study where 175/331 outpatient subjects (18-76 y.o.; 95% ≤ 50 y.o.), 102 men and 73 women (95% premenopausal), Caucasian (84%), usual sun exposure (43%), BMI (62% > 27 kg/m²). Total 25(OH)VitD, Intact PTH (iPTH), ionized Calcium, magnesium, phosphate eIVFG were determined

Results: serum levels of total 25(OH)Vit D: 89% <30 ng/mL; Deficiency (<14) 25,7%; Insufficiency (≥ 14 - <30) 63,4%; Sufficiency (≥ 30 -80) 10,9%. Among categories, differences were highly significant, without association with any of the studied variables.

iPTH had a negative and highly significant correlation with ionized calcium but the inverse correlation with 25(OH)Vit D didn't reach significance. Secondary hyperparathyroidism due to the deficit wasn't found.

Conclusions: apparently healthy adults in winter had a very prevalent “Low Vitamin D Status”, without any significant association with the studied variables.

iPTH had different individual responses before distinct levels of 25(OH)Vit D; then it isn't a good bio-marker of “Vitamin D status”.

Facing these results (in agreement with the bibliography) and the impossibility of a global screening (very

costly test) ¿what to do?: ¿prophylactic supplementation at all ages?; ¿how; how much supplement; up to which level? ¿do >30 ng/mL levels protect similarly the osseus and the extra-osseus health? The controversy persists.

Resumo

Objetivo: determinar a prevalência do nível de vitamina D de acordo com os níveis séricos de 25(OH) Vit D total e sua relação com idade, sexo, etnia, índice de massa corporal (IMC), exposição solar e parâmetros do metabolismo de fósforo e cálcio em adultos de ambos sexos, aparentemente saudáveis, durante o inverno na cidade de Montevideu (latitude sul 34,50°).

Material e método: estudo descritivo, transversal, com 175/331 adultos (95% ≤ 50), 102 homens e 73 mulheres (95% pré-menopáusicas), caucásicos (84%), exposição solar habitual (43%), IMC (62% >27 kg/m²). Foram determinados os valores de 25(OH) Vit D total, PTHi, calcemia iônica, fosfate mia, magnesemia e eIVFG.

Resultados: foram obtidos valores de 25(OH) Vit D: 89% <30 ng/mL: deficiência (<14) 25,7%; insuficiência (≥14 - <30) 63,4%; suficiência (≥30 - <80) 10,9% (diferencias altamente significativas entre as categorias), sem associação com nenhuma das variáveis estudadas.

Observou-se uma correlação negativa e altamente significativa da PTHi a calcemia iônica, porém sua correlação inversa com 25(OH) Vit D não mostrou valores significativos. Não se observou hiperparatiroidismo secundário ao déficit.

Conclusões: a população aparentemente saudável, no inverno, apresentou uma prevalência muito alta de baixo nível de vitamina D, sem correlação significativa com nenhuma das variáveis estudadas.

A PTHi apresentou respostas individuais diferentes considerando distintos níveis de 25(OH) Vit D, não sendo por isso um bom biomarcador do estado de Vit D no organismo.

Com estes resultados, que concordam com os descritos na literatura e considerando a impossibilidade da triagem na população em geral devido aos altos custos surgem algumas dúvidas sobre que decisões tomar – realizar suplementação profilática em todas as idades, de que maneira, quanto repor, até que níveis, valores >30 ng/mL protegem igualmente a saúde óssea e a extra-óssea? A controvérsia persiste.

Bibliografía

1. **U.S. Department of Health & Human Services. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements.** Vitamin D-Fact Sheet for Health Professionals. Bethesda, updated

2014 November 10. [Acceso el 14 de julio de 2016] Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>

2. **Martin A, David V, Quarles D.** Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012; 92: 133-55. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://physrev.physiology.org/content/92/1/131.full-text.pdf%2Bhtml>
3. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (suppl): 1080S-6S. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/87/4/1080S.full.pdf+html>
4. **Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Scragg R, Macdonald HM, Álvarez J et al (for the D-PRESSURE Collaboration).** Effects of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 2015; 175(5):745-54. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/933831/oi150010.pdf>
5. **Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC.** High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):260-6. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/2/260.full.pdf>
6. **Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Joakimsen RM, Njolstad I, Fukevag et al.** Vit D 20.000 UI per Week for five years does not prevent progression from pre-diabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Feb 1; doi:10.1210/jc.2015-4013.
7. **Cheema MR, Chaudhry AY.** Quality-of-life indicators and falls due to vitamin D deficiency. *Int J Gen Med* 2016, 9: 21-5. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=29086>
8. **Lee YH, Bae S-Ch.** Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exper Rheumatol* 2016 April 6; PMID 27049238
9. **Dias De Castro F, Magalhães J, Boal Carvalho P, Moreira MJ, Mota P, Cotter J.** Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arquivos Gastroenterol* 2015; 52 (4): 260-265. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/ag/v52n4/0004-2803-ag-52-04-00260.pdf>
10. **Health Quality Ontario.** Clinical Utility of Vitamin D Testing: An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment Series. 2010;10(2):1-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377517/pdf/ohtas-10-93.pdf>
11. **Binkley N, Krueger D, Cowhill CS, et al.** Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3152-7. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2003-031979>

12. **Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, et al.** National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007-2010. *Nutrition* 2016 April 6; 146 (5):1051-61.
13. **Weishaar T, Rajan S, Keller B.** Probability of vitamin D deficiency by body weight and race/ethnicity. *J Am Board Fam Med* 2016 March-April; 29(2):226-32. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.jabfm.org/content/29/2/226.full.pdf+html>14.
Hant FN, Bolster MB. Drugs that may harm bone: mitigating the risk. *Cleveland Clinic J Med* 2016 Apr; 83(4): 281-84. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://tinyurl.com/zm59aul>
15. **Van Orten-Luiten ACB, Janse RA, Dhonuskshe-Rutten RAM, Witkamp RF.** Vitamin D deficiency as adverse drug reaction? A cross-sectional study in Dutch geriatric outpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72605-14. doi 10.1007/s00228-0162016-2. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4834096/pdf/228_2016_Article_2016.pdf
16. **Mendoza B.** Deficiencia de Vitamina D: Guías clínicas para su diagnóstico y tratamiento. *Tendencias en Medicina* 2013; 21(42):149-58.
17. **Mendoza B, Ronco A, Mintegui G, Belzarena C.** Serum vitamin D status among postmenopausal Uruguayan women. *Osteoporosis Int* 2006; 87(suppl 2) S1 - SS224.
18. **Mendoza B, Ronco A.** Importancia de los niveles séricos de vitamina D. *Tendencias en Medicina* 2001; 18: 97-101.
19. **Silva L, Araújo E, Olascoaga A, Alallón W.** Vitamina D en una población adulta mutual y comportamiento de la hormona paratiroidea. *Rev Ur Patol Clin* 2011; 47:4-11.
20. **Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005 March 18. doi 10.1007/s00198-005-1867-7. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.direct-ms.org/pdf/VitD-Vieth/DawsonHughes%20Vieth%20Optimal%2025D.pdf>
21. **Dawson-Hughes B.** Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations and treatment. *UpToDate* [last updated 2016 May 2; cited 2016 Jun 03].
22. **Krull Jr M, Kallikorm R, Tamm A, Lember M.** Seasonal variance of 25(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC* 2009 Jan 19; 9: 229. doi: 10.1186/1471-2458/9/22
23. **González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velazquez CG, Arteaga E.** High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Meno-pause* 2007; 14(3):455-61.
24. **Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D.** Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010 June; 39 (2):287-301. doi:10.1016/j.jeccl.2010.02.008
25. **Cashman K, Dowling KG, Strabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al.** Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016 Feb 10; 103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/103/4/1033.long>
26. **Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Roval G, Pusiol E, 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. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1601786
27. **Nakamura K, Kitamura K, Takachi R, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, et al.** Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9084 Japanese adults. *Bone* 2015 May 74 C:10-7. doi: 10.1016/j.bone.2014.12.064.
28. **Arévalo CE, Núñez M, Barcia RE, Sarandria P, Miyazato M.** Vitamin D deficit in adult women living in Buenos Aires city. *Medicina (Buenos Aires)*. 2009 Nov-Dec; 69(6):635-9. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v69n6/v69n6a08.pdf>
29. **Martini LA, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg RM.** Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey- São Paulo. *Nutrition* 2013 Jun; 29(6):845-50. doi: 10.1016/j.nut.2012.12.009. Epub 2013 Feb 16.
30. **Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica MF, Cediel G, López de Romaña D.** Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull* 2013; 34(1):52-64. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://fnb.sagepub.com/content/34/1/52.full.pdf>
31. **Whiting Sj, Kohrt WM, Warren MP, Kraenzlin MI, Bonjour J-P.** Food fortification for bone health in adulthood: a scoping review. *Eur J Clin Nutr* 2016; 1-7. doi:10.1038/ejcn.2016.42. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.nature.com/ejcn/journal/vaop/ncurrent/pdf/ejcn201642a.pdf>
32. **Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson, JA, Kotowicz MA, Young D, et al.** Annual high-dose oral Vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 12; 303(18):1815-22. doi:10.1001/jama.2010.594. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=185854>
33. **Minisola S, Pacitti MT, Scarda A, Rosso R, Romagnoli E, Carnevale V, et al.** Serum ionized calcium, parathyroid hormone and related variables: effect of age and sex. *Bone Miner* 1993 Dec; 23(3):183-93
34. **Portale AA, Lonergan ET, Tanney DM, Halloran BP.** Aging alters calcium regulation of serum concentration of parathyroid hormone in healthy men. *Am J Physiol* 1997 Jan; 272(1Pt 1) E 139-46
35. **Paik JM, Farwell WR, Taylor EN.** Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporosis Int* 2012 Jun; 23(6): 1727-36. oi: 10.007/s00198-011-1776-x

36. **Kroll MH, Bi C, Garber CC, Kaufman HW, Liu D, et al.** Temporal relationship between Vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS One* 2015; 10 (3): 11-13 e0118108. Published online 2015 March 4. doi 10.1371/journal.pone.0118108 [Acceso: el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371%2Fjournal.pone011808>. PDF
37. **Schleck ML, Souberbielle JC, Jandrain B, Da Silva A, De Niet S, Vanderbist F, et al.** A randomized, double-blind, parallel study to evaluate the dose-response of three different vitamin D treatment schemes on the 25-hydroxyvitamin D serum concentration in patients with vitamin D deficiency. *Nutrients* 2015; 7(7):5413-22. doi10.3390/nu7075227. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517004/pdf/nutrients-07-05227.pdf>
38. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Godon CM, Hanley DA, et al.** Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2011-0385>
39. **Binkley N, Gemar D, Engelke R, Gangnon R, Ramamurthy R, Drezner MK.** Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1.600 UI daily or 50.000 UI monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Apr; 96 (4):981-8. doi: 10.1210/jc.2010-0015. [Acceso el 14 de julio de 2016]. Disponible en: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2010-0015>
40. **U.S. Preventive Services Task Force.** Final Recommendation Statement: Vitamin D Deficiency Screening, 2014. [Acceso el 28 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>