

**NIVELES DE 25 OH D2 EN MUJERES MAYORES DE 60 AÑOS CON BAJA  
MASA OSEA.**

**INVESTIGADORAS:**

**JIMENA DEL PILAR BECERRA VALENCIA**

**LAURA GIRÓN ARANGO**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
MEDELLIN- COLOMBIA**

**2010**

**NIVELES DE 25 OH D2 EN MUJERES MAYORES DE 60 AÑOS CON BAJA  
MASA OSEA.**

**INVESTIGADORAS**

**JIMENA DEL PILAR BECERRA VALENCIA**

**LAURA GIRÓN ARANGO**

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO**

**Asesor:**

**JOSÉ BAREÑO SILVA**

**UNIVERSIDAD CES**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MEDELLIN- COLOMBIA**

**2010**

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	2
1 FORMULACION DEL PROBLEMA.....	3
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA .....	5
1.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....	6
2 MARCO CONCEPTUAL.....	7
2.1 DEFINICION DE TERMINOS .....	7
2.2 OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA .....	8
2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	9
2.2.2 FACTORES DE RIESGO PARA FRACTURA POR OSTEOPOROSIS: <sup>1</sup> .....	10
2.3 CALCIO .....	11
2.4 VITAMINA D.....	12
2.4.1 Fuentes de vitamina D y metabolismo .....	13
2.4.2 Calcio, fósforo, vitamina D, PTH y metabolismo óseo .....	14
2.4.3 Otras funciones de la vitamina D .....	16
2.4.4 Causas de deficiencia de vitamina D.....	17
2.4.5 Valores de vitamina D.....	18
2.5 ESTRÓGENOS .....	21
2.6 ENFERMEDADES CRÓNICAS.....	22
2.7 MEDICAMENTOS.....	23
2.8 TABAQUISMO .....	24
2.9 PATOLOGÍAS ASOCIADAS A ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO 24	
2.10 SUPLEMENTOS .....	26
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 GENERAL .....	28
3.2 ESPECIFICOS .....	28
4 METODOLOGIA.....	29
4.1 TIPO DE ESTUDIO.....	29
4.2 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN .....	29
4.3 POBLACIÓN .....	29
5 CONSIDERACIONES ETICAS.....	30
6 RESULTADOS .....	31
6. DISCUSION.....	33
7 CONCLUSION .....	34
8 BIBLIOGRAFÍA.....	35

## RESUMEN

**Introducción:** Las mujeres postmenopáusicas son una población susceptible de sufrir baja masa ósea, y por lo tanto, tienen mayor riesgo de sufrir fracturas vertebrales y no vertebrales que generan altos índices de morbilidad. Esto se debe, entre otras causas, a que los estrógenos juegan un papel importante en el metabolismo óseo y por lo tanto al caer el influjo estrogénico, disminuye la formación nueva de hueso y hay aumento en la resorción ósea.

La Vitamina D es una hormona de gran importancia para lograr una óptima absorción intestinal de calcio y para mantener una adecuada masa ósea.

**Metodología:** Revisamos la literatura actual para explicar si existen diferencias entre los valores de vitamina D en mujeres postmenopausicas con baja masa ósea que habitan en países con o sin estaciones.

**Resultados:** Los estudios que se han realizado tanto en países con estaciones como en países tropicales han mostrado resultados similares con respecto a los valores de Vitamina D en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea, lo cual sugiere que el papel de la radiación ultravioleta no es un factor que por sí sólo logre alterar significativamente estos valores.

**Discusión:** Los suplementos de Vitamina D, a dosis adecuadas son útiles para disminuir el riesgo de sufrir fracturas en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea.

**Palabras clave:** Densidad ósea, Osteoporosis, Mujeres, 1,25 hidroxivitamina D

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Postmenopausal women are a population with a high susceptibility to suffer low bone mass, so they have a higher risk of vertebral and non vertebral fractures, which generates a high index of morbidity.

One of the most important reasons - among others - is that estrogens play an important role in bone metabolism and, because of that, when the estrogen stimulus decreases, it simultaneously lowers osteogenesis and increases bone resorption. Vitamin D is an important hormone that regulates the absorption of calcium in the intestine and helps to maintain an adequate bone mass.

**Methodology:** We reviewed the literature in order to explore if there exist differences in vitamin D levels in postmenopausal women with low mass index living in countries with and without seasons.

**Results:** The development of studies in countries with seasons and also in tropical countries showed similar results in terms of vitamin D values in postmenopausal women with low bone mass, suggesting that the UV radiation by itself cannot modify vitamin D levels significantly.

**Discussion:** Given in the right doses, Vitamin D supplements are useful in decreasing the risk of developing fractures in this particular population.

**Palabras clave:** Bone Density, Osteoporosis, Osteopenia, Women, 1, 25 hidroxivitamin D

# 1 FORMULACION DEL PROBLEMA

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las mujeres posmenopáusicas son una población de riesgo importante para sufrir baja masa ósea, aumentando así el riesgo de sufrir fracturas vertebrales y no vertebrales que afecta considerablemente la calidad de vida.<sup>1,2</sup>

La osteopenia es una medida de masa ósea, referida a una disminución de la misma y la osteoporosis es considerada una enfermedad, en la cual la fragilidad ósea, como consecuencia de una excesiva pérdida de hueso, lo hace susceptible de fracturarse y manifestarse clínicamente.<sup>3</sup>

Es bien sabido que el hecho de sufrir baja densidad ósea tiene una etiología multifactorial donde entran en juego el metabolismo del calcio, fósforo, vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH), el influjo estrogénico, enfermedades concomitantes y adicionalmente hay medicamentos que se asocian con mayor riesgo de baja masa ósea.<sup>1</sup>

Los estrógenos juegan un papel importante en la etiología de estas condiciones, ya que su deficiencia se ha asociado con disminución en la densidad ósea. El estado más común de deficiencia estrogénica es el cese de la función ovárica.<sup>1</sup>

La vitamina D es una vitamina liposoluble, que más que una vitamina, debe considerarse una hormona por su gran participación en el metabolismo óseo.<sup>4</sup> Esta se obtiene de la exposición a los rayos ultravioleta (UV) y de la

dieta.<sup>2, 5</sup> La vitamina D debe pasar por dos hidroxilaciones, inicialmente en el hígado y luego en el riñón para convertirse en un metabolito activo (1,25dihidroxitamina D<sub>2</sub>, 1,25OH<sub>2</sub>D).<sup>2, 4, 5</sup> Su función principal es mantener unos adecuados niveles séricos de calcio aumentando su absorción a nivel intestinal y renal permitiendo así que se dé una adecuada mineralización ósea y por lo tanto una óptima densidad ósea.<sup>2</sup>

El envejecimiento disminuye la capacidad de la piel para producir vitamina D. De igual manera el uso de bloqueadores solares, que absorben la radiación de los rayos UVB reduce la absorción de vitamina D por la piel. La melanina es otro factor que reduce la producción de vitamina D<sub>3</sub> en la piel.<sup>6</sup> Igualmente se ha encontrado que en el invierno hay una disminución en la producción de vitamina D porque hay menor radiación solar y por lo tanto se afecta su producción cutánea.<sup>7</sup>

Con respecto a la relación entre vitamina D, baja masa ósea y estrógenos ha habido controversia. Por un lado, hay estudios como el de *Gonzalez et al* que muestra una clara relación entre bajos niveles de vitamina D en mujeres postmenopáusicas, a pesar de estar expuestas a una buena radiación solar. Estas mujeres, a pesar de tener marcadores bioquímicos de alto recambio óseo, no presentaban diagnóstico de baja densidad ósea.<sup>7</sup> Pero por otro lado, hay estudios en que no se demuestra deficiencia de ésta vitamina a pesar de haber baja cantidad de estrógenos y una acelerada resorción ósea.

1

Al encontrarnos frente a esta controversia, se considera que es importante preguntarnos como se encuentran los niveles de esta vitamina en nuestra población, ya que la mayoría de estudios se han realizado en países con estaciones donde el invierno podría explicar en parte esta deficiencia. Por consiguiente, los resultados de estos estudios no pueden extrapolarse a nuestra población.

Por otro lado, hay enfermedades crónicas que se asocian con mayor riesgo de sufrir osteoporosis como es el caso de la Diabetes, HTA, Enfermedades hepáticas, y enfermedades reumatológicas entre otras.<sup>1</sup> Además, antecedentes personales como el tabaquismo, el IMC se relacionan con la baja densidad ósea.<sup>1</sup>

Se han visto que una gran variedad de medicamentos pueden influir en la densidad ósea entre los cuales están los glucocorticoides, anticonvulsivantes y antidepresivos pueden influir la densidad ósea.<sup>1</sup>

El objetivo de la presente monografía es explorar factores de riesgo reportados en la literatura que se asocian a baja masa ósea en mujeres postmenopáusicas y adicionalmente cuáles son los niveles de 25 hidroxivitamina D (25OHD) en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA**

La mujer posmenopáusica y sobre todo aquellas mayores de 60 años, presentan mayor riesgo de padecer osteoporosis y sus consecuencias posteriores, el conocimiento de la fisiología, patología y metabolismo de la vitamina D, nos ayuda a entender mejor uno de los factores de riesgo en pacientes mujeres con baja masa ósea en edad posmenopáusica.

La gran mayoría de los estudios sobre vitamina D, se han realizado en regiones donde hay estaciones climáticas, y en estos estudios se evidencia la baja de los niveles de vitamina D en invierno y aumentan durante el verano. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se debe tener

valores de referencia de vitamina D para cada país, el nuestro se encuentra ubicado en la zona ecuatorial donde no existen estaciones, y por lo tanto los resultados de otros estudios no se pueden extrapolar a nuestra población.

Lo que se busca es llegar a un consenso de cuales factores de riesgo se ven afectados en la población de mujeres postmenopausicas. Para que a partir de este trabajo se puedan realizar futuras investigaciones acerca de los niveles de vitamina D en diversas poblaciones. La escasez de estudios sobre niveles de vitamina D en mujeres en nuestro medio, hace necesario que de este trabajo surja el interés para emprender nuevas investigaciones que permitirán controlar ciertos factores de riesgo que le causan disminución de la masa ósea a la mujer con sus patologías posteriores.

### **1.3 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo reportados en la literatura que se asocian con baja masa ósea en las mujeres posmenopáusicas?

¿Cómo se encuentran los niveles de 25OHD2 en las mujeres con baja masa ósea?

¿Qué dicen los expertos con respecto al suplemento oral con vitamina D en esta población?

## **2 MARCO CONCEPTUAL**

### **2.1 DEFINICION DE TERMINOS**

**DENSITOMETRÍA ÓSEA:** prueba diagnóstica que se realiza con la finalidad de evaluar la densidad mineral ósea.

**MENOPAUSIA:** ausencia de menstruación durante 1 año. Ocurre debido a la pérdida de la función ovárica folicular. En las mujeres se da alrededor de los 50 años.

**OSTEOPOROSIS:** densidad ósea que cae 2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de los adultos jóvenes sanos de la misma raza y género – también definido como T-score de -2.5 DE.

**OSTEOPENIA:** medida de masa ósea y es referida como densidad mineral ósea entre -1 DE y -2.5 DE en el T-score según la OMS, por lo tanto, las mujeres que caigan en este rango se considerarán en alto riesgo de sufrir osteoporosis.

**T-SCORE:** comparación de la DPH (Densidad promedio mineral del hueso) del paciente con el de una persona sana de 30 años del mismo sexo y etnia. Ese valor es usado en hombres y mujeres postmenopáusicas de más de 50 años, ya que hace mejor predicción del riesgo de futuras fracturas.

**Z-SCORE:** número de desviaciones estándar de un paciente con DPH diferente del promedio de DPH por su edad, sexo, etnia. Este valor es usado en mujeres premenopáusicas, hombres debajo de los 50, y en niños.

También sirve para establecer si el paciente tiene un DPH tan baja con respecto a su grupo etario que haga presumir alguna causa secundaria.

## **2.2 OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA**

La Osteoporosis es una condición caracterizada por disminución de la fuerza ósea, con prevalencia en mujeres posmenopáusicas. Esta enfermedad afecta a más de 10 millones de individuos en Estados Unidos, pero sólo una pequeña proporción es diagnosticada y tratadas.<sup>1</sup>

Esta enfermedad se define como una reducción en la densidad ósea. La pérdida de tejido óseo causa deterioro de la arquitectura del esqueleto, aumentando así el riesgo de fracturas.<sup>8</sup>

T-score se usa como clasificación diagnóstica en mujeres postmenopausicas o en la transición a la menopausia, y en hombres mayores de 50 años. En las mujeres premenopausicas, los hombres menores de 50 años y en niños se usa el Z-score, y los criterios de la OMS no se aplican. Cuando el Z-score se aplica en estos pacientes, un valor menor de 2.0 se define como “menos de los esperado para la edad”.<sup>9</sup>

Basado en las recomendaciones del comité OMS, la osteoporosis se define operacionalmente como una densidad ósea que cae 2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de los adultos jóvenes sanos de la misma raza y género – también definido como T-score de -2.5 DE. Debe pensarse en este diagnóstico en aquellas mujeres posmenopáusicas con antecedente de fracturas no relacionadas con trauma, hiperparatiroidismo o déficit de vitamina D. <sup>8</sup> De otro lado, la osteopenia, más que una enfermedad, es considerada una medida de masa ósea y es referida como densidad

mineral ósea entre -1 DE y -2.5 DE en el T-score según la OMS, por lo tanto, las mujeres que caigan en este rango se considerarán en alto riesgo de sufrir osteoporosis.<sup>8</sup> Se debe tener en cuenta que por la alta probabilidad de fracturas en mujeres osteopénicas sintomáticas se debe realizar radiografía para descartar posibles fracturas vertebrales, esta cuenta con una sensibilidad del 87 % y especificidad del 93 % para detectar fracturas moderadas.<sup>10</sup>

Hay estudios que han demostrado que hay mayor riesgo de presentar fracturas en personas con osteoporosis que en aquellas con osteopenia, sin embargo es importante el hecho que el 80 % de las mujeres americanas tienen osteopenia.<sup>14</sup> Adicionalmente, se ha visto que la osteopenia se asocia con dolor óseo generalizado mientras que la osteoporosis no.<sup>2</sup>

### **2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA**

En las mujeres, la pérdida de la función ovárica en la menopausia (normalmente a los 50 años) precipita la rápida pérdida ósea de tal manera que la mayoría de las mujeres tienen los criterios de osteoporosis a la edad de 70-80 años.<sup>1</sup>

Las tasas de incidencia de fracturas de cadera se duplican cada 5 años después de los 70 años. Casi 1.5 millones de fracturas cada año ocurren como consecuencia de la osteoporosis en los Estados Unidos.<sup>1</sup>

Hay aproximadamente 700.00 facturas vertebrales por año en los Estados Unidos. Sólo una fracción de estas son reconocidas clínicamente, ya que la mayoría son relativamente asintomáticas y se identifican casualmente durante una radiografía por otros propósitos. Raras veces las fracturas

vertebrales requieren hospitalización pero se asocian con morbilidad a largo plazo y leve aumento de la mortalidad. <sup>1</sup>

Las fracturas de la pelvis y del húmero proximal están claramente asociadas con la osteoporosis. <sup>1</sup>

### **2.2.2 FACTORES DE RIESGO PARA FRACTURA POR OSTEOPOROSIS:**

1

Historia personal de fracturas de adulto, historia de fractura en un familiar en primer grado de consanguinidad, sexo femenino, tabaquismo, bajo peso (<58 kg), deficiencia de estrógenos, menopausia temprana (<45 años), ovariectomía bilateral, alcoholismo e inadecuada actividad física.

La obesidad ya que al ser la vitamina D liposoluble y se almacena en el tejido adiposo, es posible que la grasa subcutánea de estos individuos secuestre más de la vitamina D3 sintetizada por la piel. Por ende van a requerir de mas cantidad de vitamina D para tener un aumento equivalente al de un individuo delgado.

Aunque la piel oscura protege contra el cáncer de piel y el fotoenvejecimiento, puede llevar a mayor riesgo de deficiencia de vitamina D. The National Health and Nutrition Examination Study reportó que el 4.2% de las mujeres blancas comparado con el 42% de las mujeres Afroamericanas en edad reproductiva tenían unos niveles de 25(OH)D < 15ng/L, posiblemente debido a la concentración de melanina. <sup>11</sup>

Las fracturas por fragilidad en la columna y la cadera pueden llevar a dolor crónico, deformidad, depresión, discapacidad y muerte. Aproximadamente el 50% de los pacientes con fracturas de cadera no podrán volver a caminar sin asistencia y 25% requerirán cuidado a largo plazo. La mortalidad a 5 años

después de una fractura de cadera o vertebral es 20% mayor de lo esperado.<sup>9</sup>

1 de cada 2 mujeres y 1 de cada 4 hombres mayores de 50 años experimentarán una fractura osteoporótica en algún momento de su vida. En los ancianos, los niveles de vitamina D se han sugerido como el mejor predictor de riesgo de fractura.<sup>11</sup>

En el estudio de *Gallacher et al*, de más de 500 individuos con fractura de cadera, el 95% tenían deficiencia de vitamina D.<sup>12</sup> Por otra parte en el estudio de *Simonelli et al*, se tuvieron en cuenta 82 pacientes con una fractura por trauma mínimo y se encontró que todos los pacientes excepto 2 tenían niveles de vitamina D por debajo de 30ng/L.<sup>13</sup> Los estudios más validos de vitamina D han sugerido que lograr metas de suficiencia de vitamina D puede reducir las fracturas debido a osteoporosis en un 50-60%.<sup>11</sup>

### **2.3 CALCIO**

Durante la adultez, la ingesta insuficiente de calcio induce hiperparatiroidismo secundario y un aumento en la tasa de remodelación ósea para mantener los niveles de calcio normales. La PTH estimula la hidroxilación de la Vitamina D en el riñón, lleva a aumento de los niveles de 1,25OH<sub>2</sub>D y potencia la reabsorción intestinal de calcio. Aunque estas respuestas homeostáticas son apropiadas a corto plazo, los efectos a largo plazo son perjudiciales para el esqueleto por el desequilibrio en la remodelación. Se recomienda que la ingesta diaria de calcio en adultos sea de 1000-1200 mg.<sup>5</sup>

Un meta-análisis en el cual se le dio calcio tanto a mujeres sanas y posmenopáusicas con osteoporosis demostró un aumento del 2 % en la densidad mineral ósea de la columna vertebral después de 2 años de seguimiento, pero no se observó una disminución significativa del riesgo de presentar fracturas vertebrales como no vertebrales.<sup>15</sup>

## **2.4 VITAMINA D**

La vitamina D3 o también llamada colecalciferol es una vitamina liposoluble que participa en la conservación del hueso y juega un papel importante en la homeostasia del calcio. Por lo tanto se le considera más que una vitamina, una hormona que está involucrada de manera importante en el metabolismo óseo.<sup>16, 17</sup>

Esta vitamina puede obtenerse de la exposición solar, de la dieta o de los suplementos dietarios.<sup>18</sup> Si hay una adecuada exposición a la luz solar, no se requieren suplementos de vitamina D.

Por medio de hidroxilaciones en el hígado inicialmente y luego en el riñón, la vitamina D se convierte en su metabolito activo que es la 1,25OH<sub>2</sub>D, la cual va a los sus tejidos blanco, que son principalmente el hueso, la glándula paratiroides y el intestino, para así regular la homeostasia del calcio.<sup>2, 4</sup>

La vitamina D es esencial para mantener la integridad del hueso, ya que es importante para mantener unos niveles adecuados de calcio en sangre, y su déficit llevará por lo tanto a una disminución en la absorción intestinal de calcio y se aumentan los niveles de PTH causando un hiperparatiroidismo secundario que estimula la resorción ósea.<sup>1, 2, 5</sup>

En los adultos, la deficiencia de ésta vitamina puede precipitar o exacerbar la osteopenia o la osteoporosis, causar osteomalacia, debilidad muscular y aumenta el riesgo de fracturas. <sup>2</sup>

#### **2.4.1 Fuentes de vitamina D y metabolismo**

La vitamina D<sub>3</sub> se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol por medio de la irradiación ultravioleta, principalmente por los rayos UVB, o por algunas fuentes de luz artificial.<sup>4</sup> Pocos alimentos están fortificados o contienen naturalmente la vitamina D.<sup>2</sup>

La vitamina D en la circulación viaja unida a la proteína fijadora de vitamina D y llega al hígado donde es metabolizada por medio de la enzima 25- vitamina D hidroxilasa a 25OHD. Esta es la principal forma circulante de la vitamina D y su vida media es de 21 días, pero sin embargo es una forma biológicamente inactiva. La 25OH D es usada por los clínicos para determinar el estatus de la vitamina D y su concentración normal en sangre varía según el laboratorio, y aunque la mayoría de los laboratorios reportan el rango normal entre 20-100ng/mL, el rango preferido es de 30-60ng/mL.<sup>2</sup>

La 25OH D debe pasar posteriormente al riñón donde es convertida en la forma activa que es 1,25OH<sub>2</sub>D por medio de la enzima 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa. La producción renal de 1,25OH<sub>2</sub>D se estimula por la hormona paratiroidea (PTH) y se inhibe por el calcio y fósforo altos.<sup>19</sup> El factor de crecimiento de los fibroblastos, secretado por el hueso, hace que el cotransportador sodio-fosfato se internalice en las células del riñón y del intestino delgado y suprime la síntesis de 1,25OH<sub>2</sub>D. Además, la 1,25OH<sub>2</sub>D

disminuye su propia síntesis a través de feedback negativo y disminuye la síntesis y secreción de PTH por las glándulas paratiroides.<sup>20, 21, 22</sup>

También induce la expresión de la enzima 25-hidroxivitaminaD-24-hidroxilasa, la cual cataboliza la 25OHD y la 1,25OH<sub>2</sub>D a ácido calcitrico es que biológicamente inactivo y soluble en agua. El ácido calcitrico es excretado por la bilis.<sup>2</sup>

#### **2.4.2 Calcio, fósforo, vitamina D, PTH y metabolismo óseo**

La función principal de la vitamina D es mantener unas concentraciones séricas normales de calcio y fósforo.<sup>16, 17</sup>

La forma libre de 1,25OH<sub>2</sub>D es captada por las células efectoras y es reconocida por su receptor. El receptor de la vitamina D, llamado VDR, pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares de la hormona reguladora de los factores esteroide-retinoico-tiroideo.<sup>23</sup>

La eficiencia en la absorción renal de calcio y fósforo intestinal se aumenta en presencia de la 1,25OH<sub>2</sub>D. Sin vitamina D, sólo se absorbe el 10-15 % del calcio de la dieta y un 60 % del fósforo. La interacción de la 1,25OH<sub>2</sub>D con su receptor aumenta la absorción intestinal de calcio en un 30-40 % y la de fósforo en un 80%.<sup>18, 20, 21, 24</sup>

En el hueso, la interacción del receptor VDR con la vitamina D estimula la síntesis de osteocalcina, osteopontina y fosfatasa alcalina que intervienen en el proceso de mineralización ósea. El efecto de la 1,25OH<sub>2</sub>D sobre el incremento en la resorción ósea es sinérgico con el de la PTH.<sup>4</sup> La 1,25OH<sub>2</sub>D es reconocida por su receptor en los osteoblastos, causando un aumento en la expresión del activador del receptor del ligando del factor

nuclear kB (RANKL). RANK, el receptor de RANKL en los preosteoclastos, se une al RANKL, el cual induce que los preosteoclastos pasen a osteoclastos maduros. Los osteoclastos maduros remueven el calcio y el fósforo del hueso, manteniendo así los niveles de calcio y fósforo en sangre. Los adecuados niveles de calcio y fósforo promueven la mineralización ósea. De esta manera la vitamina D regula tanto la formación como la resorción ósea.<sup>2</sup> En el caso de deficiencia de vitamina D, las glándulas paratiroides se estimulan al máximo causando hiperparatiroidismo secundario. La PTH estimula el paso de preosteoclastos a osteoclastos maduros, estos disuelven la matriz ósea de colágeno mineralizada, causando osteopenia y osteoporosis y aumentando el riesgo de fracturas.<sup>25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32</sup>

Una opción terapéutica lógica para el hiperparatiroidismo secundario sería el reemplazo adecuado de vitamina D en paciente con déficit de esta, lo que puede llevar a la mejoría en la densidad mineral ósea lumbar y de cadera total, al corregir el hiperparatiroidismo y la deficiencia de calcio. Un estudio de Adams et al demostró que la corrección de vitamina D en pacientes osteopenicos lleva a mejoría de la densidad mineral ósea.<sup>33, 34</sup>

La PTH además aumenta el metabolismo de la 25OHD a 1,25OH<sub>2</sub>D exacerbando aún más la deficiencia de vitamina D. Adicionalmente causa fosfaturia, llevando a niveles bajos de fosfato sérico.<sup>2</sup>

Los cambios séricos de calcio son el principal mecanismo regulador de la producción de 1,25OH<sub>2</sub>D que resultan en cambios recíprocos en la secreción de PTH. Otros factores que tienen relación con la producción de la forma activa de la vitamina D son los estrógenos, la prolactina y la hormona del crecimiento. Los seres humanos están adaptados para aumentar los requerimientos de calcio durante el crecimiento, embarazo y lactancia por el

aumento en la absorción intestinal de calcio, lo cual puede estar relacionado con la actividad de la 25(OH)D-1 $\alpha$  hidroxilasa.<sup>16, 35</sup>

En el estudio de *Lim et al* se observó que más del 50% de los aceptores de trasplante renal presentaban deficiencia de vitamina D, calcio o ambos al reducir la excreción/absorción de calcio y los bajos niveles de 25OHD. Ya que una gran proporción de paciente presentaban altos niveles de calcio ionizado, es probable que la deficiencia de calcio funcional observada se explique por la deficiencia de vitamina D.<sup>33</sup>

### **2.4.3 Otras funciones de la vitamina D**

Las acciones no clásicas del calcitriol, ligadas a la presencia de VDR en todo el organismo, incluyen la regulación de la proliferación y diferenciación celular, así como la regulación de la secreción hormonal y regulación de la función inmune.<sup>4</sup>

Directa o indirectamente, la 1,25OH<sub>2</sub>D controla más de 200 genes incluyendo genes responsables de la regulación de la proliferación, diferenciación, apoptosis celular y angiogénesis. Esta disminuye la proliferación celular de células normales y cancerosas, promueve supresión tumoral e induce su diferenciación Terminal.<sup>2, 36, 31</sup>

Adicionalmente, la 1,25OH<sub>2</sub>D inhibe la síntesis de renina, aumenta la producción de insulina y aumenta la contractilidad miocárdica.<sup>2</sup>

Igualmente se ha visto que la deficiencia de vitamina D causa debilidad muscular. El músculo esquelético tiene VDR y puede requerir de vitamina D para su función máxima. Un metaanálisis de 5 estudios clínicos aleatorizados

demonstró que la alta ingesta de vitamina D redujo el riesgo de caídas en un 22 % al compararse con sólo calcio o placebo.<sup>26</sup>

#### **2.4.4 Causas de deficiencia de vitamina D**

Existen muchas causas de deficiencia de Vitamina D.

La producción cutánea de vitamina D se influencia por muchos factores, como la latitud, la temporada del año, la exposición a la luz solar, el grado de pigmentación de la piel, el cubrimiento de la piel con ropa, el uso de bloqueadores y el envejecimiento.<sup>38</sup>

El envejecimiento disminuye la capacidad de la piel para producir vitamina D, esta capacidad se reduce más de 4 veces después de los 70 años. La melanina es otro factor que reduce la producción de vitamina D<sub>3</sub> en la piel, y se ha descrito que las mujeres de raza negra tienen bajos niveles séricos de 25OHD, debido a que presentan una menor capacidad de convertir el 7-dehidrocolesterol a 25OHD incluso cuando hay una adecuada luz solar.<sup>6, 37</sup> También puede haber deficiencia de vitamina D por disminución en la biodisponibilidad (mal absorción y obesidad).<sup>2</sup>

El aumento del catabolismo que se da por el uso de anticonvulsivantes y glucocorticoides lleva a activación de la destrucción de la 25OHD y de la 1,25OH<sub>2</sub>D y por lo tanto disminuye los valores de vitamina D.<sup>39</sup>

La falla hepática lleva malabsorción de la vitamina D, pero todavía permite que forme 25OHD. La disfunción hepática de >90 % lleva a incapacidad para formar suficiente 25OHD.<sup>2</sup>

El síndrome nefrótico lleva a pérdida urinaria de la proteína fijadora de la vitamina D y de 25OHD.<sup>39</sup>

La insuficiencia renal crónica (IRC) puede llevar a disminución en la síntesis de 1,25OH<sub>2</sub>D.<sup>2</sup>

El hiperparatiroidismo primario disminuye los niveles de 25OHD y aumenta los niveles de 1,25OH<sub>2</sub>D. El hipertiroidismo también reduce los niveles de 25OHD.

#### **2.4.5 Valores de vitamina D**

Aunque no hay un consenso acerca de los niveles óptimos de 25OHD, la mayoría de expertos definen la deficiencia de vitamina D como niveles de 25OHD menores de 20ng/mL. Niveles de 21-29ng/mL se consideran insuficiencia relativa de vitamina D, y niveles iguales o mayores de 30ng/mL indican suficiencia de vitamina D.<sup>40</sup> Como se dijo anteriormente la 25OHD sufre una segunda hidroxilación en el riñón donde pasa al metabolito biológicamente activo que es la 1,25OH<sub>2</sub>D o calcitriol, que está presente en la circulación a concentraciones de 15-60pg/mL.

Con el uso de estas definiciones, se ha estimado que 1 billón de personas alrededor del mundo son deficientes de vitamina D.<sup>2</sup> De acuerdo a varios estudios, del 40-100 % de los ancianos norteamericanos y europeos que todavía viven en la comunidad (no en ancianatos) son deficientes de vitamina D. Más del 50 % de las mujeres postmenopáusicas que toman medicamentos para la osteoporosis tienen niveles subóptimos de 25OHD (<30ng/mL).<sup>41, 42</sup>

Sin embargo, las opiniones con respecto a la definición de deficiencia de Vitamina D y valores adecuados de la misma varían ampliamente y no hay acuerdos internacionales sobre qué son valores adecuados de Vitamina D.<sup>43</sup> Las personas que viven cerca del Ecuador, que están expuestas a la luz solar sin protección solar tienen buenos niveles de vitamina D (>30ng/mL).<sup>44</sup> Sin embargo, es importante anotar que el proceso de envejecimiento por el mismo lleva a disminución de la capacidad de la piel para producir vitamina D por la disminución de 7-dehidrocolesterol.<sup>45</sup> En contraparte a las mujeres que viven en latitud norte, donde se ha mostrado que los niveles de vitamina D disminuyen durante el invierno.<sup>46</sup>

Un estudio internacional encontró que el 71% de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en el este de Asia tenían niveles inadecuados de Vitamina D, definida por niveles séricos menores de 30ng/mL (75nmol/L). La deficiencia dietaria y la inadecuada exposición solar se identificaron como factores de riesgo importantes para el bajo nivel de vitamina D.<sup>47</sup>

El estudio realizado por *Cock et al* demostró que la media de 25 hidroxivitamina D era aproximadamente 20,6 +/- 10,4 ng/mL en mujeres osteoporóticas y osteopénicas en Francia. En el 26,5% de las pacientes que tomaban suplementos de vitamina D con o sin calcio suplementario se encontró que el nivel de 25 hidroxivitamina D era significativamente mayor que en las otras pacientes (65 +/- 26 ng/mL). Este estudio concluyó que la deficiencia de vitamina D es común entre mujeres postmenopáusicas con Osteoporosis u Osteopenia en Francia.<sup>48</sup> Estos resultados fueron similares al estudio realizado por *Neuprez et al* en Bélgica que encontró que en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis los valores de hidroxivitamina D por debajo de 30ng/mL fue del 87,5% y aquellas que usaban suplementos de vitamina D solo o combinadas con calcio tenían mayores concentraciones

de Vitamina D que aquellas que no lo usaban. Las concentraciones de Vitamina D variaban con la estación del año pero no alcanzaron significancia estadística.<sup>43</sup>

En contraparte, el estudio realizado por *González et al* se mostró que había una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (<20ng/mL) en mujeres postmenopáusicas sanas en Chile (60 %), a pesar de ser un país con una latitud de 33S y hay evidencia de que la luz del sol es suficiente para que la piel sea capaz de producir vitamina D durante todo el año.<sup>7</sup>

El estudio realizado por *Bandeira et al* en Brazil encontró al igual que *Gonzalez et al* una alta prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas, a pesar de encontrarse en el trópico, lo cual potencia la teoría de que aunque nos encontremos en un área con adecuada exposición solar, la edad juega un papel importante ya que disminuye la capacidad para producir vitamina D en la piel.<sup>46</sup>

Por otro lado los niños y adultos jóvenes no están exentos de tener deficiencia de vitamina D. Se ha visto que al final del invierno, 42 % de las jóvenes y mujeres negras de 15-49 años en los Estados Unidos de America tienen niveles de 25OHD menores de 20ng/mL, y 32 % de estudiantes de medicina, residentes y médicos en un hospital de Boston son deficientes de vitamina D, a pesar de tomar un vaso de leche y multivitamínicos diariamente y comer salmón una vez a la semana. Se recomienda suplementación de vitamina D en aquellos que tienen concentraciones séricas de 20ng/mL.<sup>49</sup> Estos resultados muestran constantemente una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, incluso en poblaciones sanas y por lo tanto refuerzan el concepto de que debe recomendarse universalmente una mayor ingesta de vitamina D.

Adicionalmente, algunos estudios han mostrado que más del 50 % de los pacientes hospitalizados en un servicio de medicina general muestran características bioquímicas de deficiencia de vitamina D, incluyendo aumento de los niveles de PTH y fosfatasa alcalina y bajos niveles de calcio ionizado.<sup>1</sup>

The Dietary Guidelines for Americans del 2005 recomiendan consumir 25µg/día de vitamina D en poblaciones con alto riesgo de déficit de vitamina D, como es el caso de adultos mayores, personas de piel oscura o con baja exposición a radiación UV. Estos valores permiten aumentar la vitamina D a niveles óptimos de 80 nmol/L. a diferencia de 1997 donde se decía que un adecuado consumo de vitamina D en personas mayores de 70 años debía ser de 15µg/día.<sup>50</sup>

Datos recientes del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) del 2001-2004 indican que 3 de cada 4 americanos tienen niveles insuficientes de 25OHD y 90% de los México-Americanos cumplen los criterios de insuficiencia de vitamina D.<sup>37</sup>

El tratamiento con Vitamina D puede retornar los niveles de vitamina D a la normalidad y previene el aumento del remodelamiento óseo asociado, la pérdida de masa ósea y las fracturas.<sup>1</sup>

La deficiencia de vitamina D es reconocida como una pandemia con más de la mitad de la población mundial en riesgo. Parece ser que los niveles séricos necesarios para prevenir la enfermedad ósea pueden ser menores que aquellos necesarios para una salud óptima.<sup>37</sup>

## **2.5 ESTRÓGENOS**

La deficiencia de estrógenos también causa pérdida de la densidad ósea por dos mecanismos distintos pero interrelacionados.

- 1) Activación de nuevos sitios de remodelación ósea
- 2) Exageración en el desequilibrio entre la formación de hueso y la resorción.
- 3) El cambio en la frecuencia de activación causa una pérdida transitoria de hueso hasta que se logre un nuevo estado de equilibrio entre la resorción y la formación. El desequilibrio en el remodelamiento, se da por una disminución permanente en la masa que solo puede corregirse con un evento de remodelamiento en el cual la formación ósea supere la resorción.<sup>1</sup>

El estado más común de deficiencia estrogénica es el cese de la función ovárica en la menopausia, que ocurre a una edad promedio de los 51 años.<sup>1</sup>

El efecto neto de la deficiencia de estrógenos es aumento en el reclutamiento de osteoclastos y de su actividad. Los estrógenos juegan un papel importante en la determinación de la esperanza de vida de las células óseas al controlar la tasa de apoptosis. Por lo tanto, durante la deficiencia de estrógenos, la vida útil de los osteoblastos se disminuye mientras que la de los osteoclastos aumenta.<sup>1</sup>

Las fracturas vertebrales son la consecuencia temprana más común de la deficiencia de estrógenos.<sup>1</sup>

## **2.6 ENFERMEDADES CRÓNICAS**

Varias enfermedades adquiridas y congénitas se asocian con un aumento en el riesgo de osteoporosis. Los mecanismos que contribuyen a la pérdida ósea son únicos para cada enfermedad y resultan por múltiples factores incluyendo nutrición, grado de actividad física y factores que afectan las tasas de remodelamiento óseo. De interés para esta investigación se

incluyen: Hipertiroidismo, Diabetes Mellitus (DM)1, Hiperparatiroidismo, Enfermedades gástricas, Cirrosis hepática, Artritis Reumatoidea (AR), IRC.<sup>1</sup> Adicionalmente, un estudio demostró que las mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico están en mayor riesgo de sufrir osteoporosis comparado con los controles y pocas son tratadas adecuadamente.<sup>51</sup>

La DM 1 se asocia con una disminución en la mineralización ósea, mientras que la DM 2 se asocia con un aumento de ésta.<sup>52</sup>

La osteoporosis secundaria al compromiso reumatoideo es común y puede agravarse por la terapia glucocorticoide. La osteopenia en AR compromete el hueso yuxtaarticular y los huesos largos distales a las articulaciones comprometidas. La AR se asocia con una modesta disminución de la densidad ósea y un aumento moderado del riesgo de fracturas.<sup>53</sup>

## **2.7 MEDICAMENTOS**

Un gran número de medicamentos usados en la práctica clínica son potencialmente perjudiciales para el sistema esquelético. Los glucocorticoides son la causa más común de osteoporosis inducida por medicamentos, y como es de amplio conocimiento, estos medicamentos continúan siendo de amplio uso en las enfermedades reumatológicas.<sup>1</sup>

Aunque el uso de esteroides se ha implicado en la patogénesis de la pérdida ósea en la etapa temprana de postransplante renal, esta asociación no fue un hallazgo consistente. La dosis acumulativa de esteroides parece correlacionarse negativamente con el recambio óseo y con la disminución de la actividad osteoblástica, promoviendo la apoptosis de los osteoblastos y aumentando la actividad osteoclastica en el hueso. Sin embargo en este

estudio de *Lim W et al* no se tuvo en cuenta la dosis acumulativa de esteroides y de la masa ósea.<sup>33</sup>

Parece ser que los anticonvulsivantes aumentan el riesgo de osteoporosis, aunque muchos de los individuos afectados tienen deficiencia de Vitamina D, ya que algunos anticonvulsivantes inducen el CYP450 y el metabolismo de la vitamina D.<sup>1</sup>

El Aluminio también se asocia con alto riesgo de osteoporosis en adultos.<sup>1</sup> Con respecto a la Fluoxetina y su papel en la densidad ósea hay hallazgos contradictorios. Mientras algunos dicen que no tiene efecto alguno sobre la densidad ósea<sup>54</sup>. Otros dicen que este inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina pudiese aumentar la formación de hueso trabecular.<sup>55</sup>

## **2.8 TABAQUISMO**

El tabaquismo por un largo periodo tiene efectos perjudiciales para la masa ósea. Estos efectos pueden estar mediados directamente, por efectos tóxicos a los osteoblastos, o indirectamente al modificar el metabolismo de los estrógenos. En promedio, las fumadoras llegan a la menopausia 1-2 años más temprano que la población general.<sup>1</sup>

## **2.9 PATOLOGÍAS ASOCIADAS A ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO**

En los pacientes que se encuentran bajo vigilancia médica continua se ha visto una baja masa ósea que coincide con un aumento del recambio óseo (BONE TURNOVER) cuya causa podría ser la inmovilidad,<sup>56</sup> malnutrición<sup>57</sup> y déficit de vitamina D.<sup>6</sup>

Las lesiones óseas que se presentan con mayor incidencia en pacientes mayores de 65 años son secundarias a caídas, las cuales están presentes en un tercio de esta población y un 10 a 15 % de estas presentan lesiones severas, entre estas se encuentra la fractura de cadera.<sup>58</sup> Se define como caída en estos pacientes cualquier cambio posicional no intencional que dé lugar al paciente a posarse sobre la tierra, suelo, o otra superficie más baja.<sup>51</sup>

Generalmente estos pacientes que tienen alto riesgo de caídas pueden presentar algunas patologías geriátricas entre ellas, depresión, alteraciones cognoscitivas, polifarmacia e hipotensión ortostática.<sup>58</sup> Si a estos pacientes se les diera suplementos de vitamina D se lograría disminuir el riesgo de caídas debido a que la 1,25OH<sub>2</sub>D se une al receptores en el tejido muscular, lo cual induce síntesis de proteínas y crecimiento de los músculos, dando mayor estabilidad al cuerpo.

En pacientes con antecedentes de fractura se ha observado una mayor incidencia de presentar nuevas fracturas de cadera y no vertebrales, sobre todo en aquellas personas que presentan algún tipo de inmovilidad que no les permite estar en contacto con los rayos solares. Los ancianos que por algunas circunstancias están viviendo en clínicas de reposo y son cuidados por enfermeras, tienen mayor riesgo de fractura de cadera de 2.8 a 5.8 veces mas, que personas de su misma edad y sexo que tienen una vida mas independiente.<sup>59</sup> El estudio de *Dobnig et al* demostró que el 88 % de la población estudiada presentaba niveles de 25OHD menores de 15ng/ml y el 15 % son menores de 5ng/ml.<sup>60</sup>

Se ha observado que posterior a una fractura el 75 % de los pacientes no recuperan su estado de actividad previo,<sup>58</sup> mientras en otros estudios afirman que es tan solo el 50 % de estos.

También se ha visto asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el mayor riesgo de fractura de cadera, ya que se ha observado que por cada disminución en 1U del IMC se aumenta el riesgo de fractura de cadera en 6 %.<sup>61</sup>

## 2.10 SUPLEMENTOS

En la actualidad hay gran evidencia que la deficiencia de vitamina D aporta considerablemente a la osteoporosis llevando a absorción menos eficiente del calcio a nivel intestinal, aumento de la pérdida ósea, debilidad muscular y debilidad de la microestructura ósea.<sup>62</sup>

En un meta-análisis realizado por *Bischoff Ferrari et al* en 2005 evaluó la eficacia antifractura del suplemento oral con vitamina D en personas ancianas. El autor mostró que la ingesta oral de 700-800 UI de vitamina D al día reducía el riesgo relativo de fractura de cadera en un 26% y la fractura no vertebral en un 26% comparado con el calcio o el placebo.<sup>63</sup> Los estudios refieren que dosis menores de 400IU (10µg/día) no son efectivos para disminuir el riesgo de fracturas. 5 meta-análisis refieren que los suplementos de vitamina D disminuyen el riesgo de fracturas en adultos mayores en 22 %. Tres de estos meta-análisis utilizaron colecalciferol el cual se encuentra en alimentos y suplementos dietéticos, mientras dos estudios utilizaron formas hormonales de vitamina D (calcitriol y 1-α-calcidiol).<sup>64</sup>

El estudio acerca de los efectos del suplemento de calcio y vitamina D en en la densidad mineral ósea en mujeres ancianas realizado por *Zhu et al* demostró que la adición de vitamina D y calcio tiene beneficio a largo plazo en la densidad ósea en mujeres ancianas que viven en climas soleados,

probablemente mediado por la reducción a largo plazo de la tasa de recambio óseo.<sup>65</sup>

La terapia con calcio aunque inicialmente es útil para parar la pérdida ósea, no fue diferente al placebo en 3-5 años. La adición de vitamina D al calcio mantuvo la densidad mineral ósea de la cadera constante por 5 años, especialmente en pacientes con bajos niveles de 25OHD al inicio. A pesar de los efectos beneficios de la combinación de calcio y vitamina D en la densidad ósea, debe tenerse en cuenta que un metanálisis reciente de estudios clínicos no mostró un aumento de la eficacia de la combinación de calcio y vitamina D, comparado con el calcio solo en la prevención de fracturas.<sup>65</sup>

Aunque las participantes en el estudio de *Zhu et al* eran mujeres mayores que vivían en un clima soleado, casi 1/3 de ellas tenían deficiencia de vitamina D en el invierno y solo 38% de las participantes tenía una concentración de 25OHD mayor de 75nmol/L, el nivel sugerido por algunos estudios que se requiere para optimizar la absorción intestinal de calcio y prevenir el aumento de la PTH. La base para estos niveles subóptimos de vitamina D puede deberse a la baja exposición solar y la poca capacidad para aumentar la síntesis cutánea de vitamina D, que cause que las personas ancianas tengan mayor riesgo de una producción cutánea inadecuada de vitamina D. Por lo tanto este estudio apoya el concepto de suplementos de calcio con vitamina D en las mujeres ancianas, incluso en climas soleados.<sup>65</sup>

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

Revisar la literatura actual cuales son los valores de Vitamina D en las mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea, con énfasis en las mujeres que viven en el trópico, factores de riesgo asociados y necesidad de suplemento oral en esta población

#### **3.2 ESPECIFICOS**

1. Identificar factores de riesgo asociados a baja masa ósea en mujeres postmenopáusicas
2. Revisar las recomendaciones de suplemento oral con Vitamina D en mujeres postmenopáusicas
3. Analizar como se encuentran los valores de vitamina D en las mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea, con énfasis en la población que vive en el trópico

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio de tipo descriptivo.

### **4.2 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN**

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos específicas, Pubmed y MDconsult utilizando las siguientes terminos (MESH) :

1. Bone density
2. Osteoporosis
3. Osteopenia
4. 1, 25 hidroxivitamin D
5. Women

Se tuvieron en cuenta tanto artículos en español como en ingles que fueron publicados en los últimos 20 años (1990 -2010).

Los límites utilizados fueron: Mujeres mayores de 60 años con baja masa ósea, no se excluyó ningún tipo de estudio incluyendo revisiones de tema, estudios experimentales y Meta-Análisis

### **4.3 POBLACIÓN**

La población utilizada fueron todos los artículos encontrados en la base de datos.

## **5 CONSIDERACIONES ETICAS**

Toda proyecto de investigación debe cumplir los principios de benevolencia, autonomía y justicia, ya que debe considerarse como un acto médico. Esto se realiza con el fin de no ocasionar daño al ser humano en la búsqueda del conocimiento, considerándolo siempre como un fin y no como un medio.

Por lo tanto es necesario que todo trabajo de este tipo tenga unas consideraciones éticas claras. Este trabajo en particular se considera sin riesgo ético dado que se trató de una Monografía en la cual se extrajo información de estudios experimentales, revisiones de tema y meta-análisis y no se tuvo ningún tipo de contacto con ningún paciente que pudiese afectarlo.

## 6 RESULTADOS

Se revisaron 65 artículos encontrados mediante la búsqueda en Pubmed y Medline, de los cuales 32 eran estudios experimentales, 29 revisiones y 4 meta-análisis.

Luego de esta revisión de tema se obtuvieron los siguientes resultados:

La Vitamina D juega un papel preponderante en el metabolismo óseo y su deficiencia se puede asociar con pobre absorción interstinal de calcio y aumento de la pérdida ósea lo que llevaría por lo tanto a mayor riesgo de sufrir osteopenia y osteoporosis.

Aún falta consenso internacional para definir cuando se habla de niveles normales o bajos de vitamina D, ya que estos valores varían en los diferentes estudios.

Los estudios realizados en Europa, Estados Unidos y Asia encuentran que los valores de Vitamina D se encuentran alterados en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea, y que esto tiene una fuerte relación con el envejecimiento y la baja exposición solar.

Se encontraron sólo 2 estudios realizados en Latinoamérica, uno en Chile y otro en Brazil donde se encontraron niveles subóptimos de vitamina D en mujeres postmenopáusicas a pesar de encontrarse en países donde hay una adecuada exposición al sol.

Otros factores de riesgo asociados con baja masa ósea que se encontraron en la literatura incluyen: Tabaquismo, Bajos estrógenos, Medicamentos y Enfermedades crónicas que alteran el metabolismo óseo.

La dosis recomendada para el suplemento de vitamina D es de 700-800 UI para lograr disminuir de manera importante el riesgo de fracturas en mujeres con baja masa ósea

## 6. DISCUSION

Dentro de los artículos tenidos en cuenta se observaron diferentes definiciones para osteoporosis y osteopenia, pero se decidió seguir la definición de la OMS ya que es conocida a nivel mundial y tenía en cuenta la densidad mineral ósea como base fundamental.

La mayoría de artículos encontrados tenían en cuenta poblaciones europeas o americanas en las cuales presentan estaciones, por lo tanto se pueden dar alteraciones del metabolismo de la vitamina D según la exposición solar, sólo se encontraron 2 estudios realizados en nuestro continente que dan como resultado que a pesar de encontrarnos con una adecuada exposición solar, las mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea en esta región también tienen bajos niveles de Vitamina D, lo cual sugería que la exposición solar por sí sola no logra afectar significativamente estos valores. Sin embargo consideramos que aún se necesitan más estudios en poblaciones del área del trópico para evidenciar con mayor certeza la necesidad de suplementos vitamínicos.

Además se ha de tener en cuenta que no solo la exposición solar nos hace diferentes de la población europea y americana, ya que la dieta en nuestro medio es diferente, lo cual podría influir significativamente en los factores de riesgo.

## 7 CONCLUSION

La vitamina D es un agente de gran importancia en el metabolismo óseo, el cual se ve influenciado por múltiples factores medio ambientales como lo son la exposición solar y la dieta, la cual cambia en los diferentes países, por lo cual los estudios europeos y americanos no pueden extrapolarse a nuestra población.

El metabolismo óseo puede afectarse por factores diferentes a la vitamina D como lo son enfermedades, nivel nutricional, fármacos, niveles hormonales de estrógenos, entre otros. Por lo tanto, la disminución en la densidad mineral ósea tiene una etiología multifactorial que dificulta su tratamiento y enfoque.

Hacen falta estudios de valores de vitamina D en la población colombiana de mujeres posmenopáusicas, para poder comprender mejor que papel juega en la baja densidad ósea en nuestro medio.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison. Principles of Internal Medicine. Osteoporosis, 16<sup>th</sup> Edition. New York; McGraw Hill 2005. 2268-2279
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266-281.
3. Heaney RP. Bone mass and osteoporotic fractures. Calcif Tissue Int 1990; 47: 63-65.
4. Quesada JM. Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del metabolismo mineral, Capítulo 6: Vitamina D. 2004.[fecha de ultimo acceso noviembre de 2007] <http://departamentos.unican.es/med&psiq/MI/Capitulo%2006.pdf>
5. Harrison. Principles of Internal Medicine. Bone and mineral Metabolism in Health and Disease. 16<sup>th</sup> Edition. New York; McGraw Hill 2005. 2238-2249
6. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 2001; 22: 477-501.
7. Gonzalez G et al. High Prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. Menopausal: The Journal of The North American Menopause Society 2007; 14(3); 455-461.
8. Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization. 1994.
9. Lewiecki EM. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Obstet Gynecol Clin N Am 2008; 35: 301-315.
10. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical applications of vertebral fracture assesment by dual-energy X-ray absortiomerty. Journal of clinical endocrinology Metab 2006; 91: 4215-4222.
11. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and Beyond, rationale and recommendations for supplementation. The American Journal of Medicine 2009;122: 793-802.

12. Gallacher SJ, McQuillan C, Harkness M, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1355-1361.
13. Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1069-1074.
14. Rockville. The frequency of bone disease. In: Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General 2004; 68-87.
15. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Metaanalyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-559.
16. Kyriakidou-Himonas M, Aloia JF, Yeh JK. Vitamin D supplementation in postmenopausal black women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1988-3990
17. Krall EA, Sahyoun A, Tannebaum S, et al. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989; 321: 1777-1783.
18. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S-1696S.
19. Vieth R. Vitamin D supplementation 25 hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 842-856.
20. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006; 129-137.
21. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. DeGroot LJ, Jameson JL, eds *Endocrinology* Philadelphia: W.B. Saunders 2001; 1009-1028.

22. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
23. Basáez E, Rodríguez P, Martínez J. Hipercalcemia. *Revista Médica de Santiago* 2000; 11(3): 1-11.
24. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-146.
25. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.
26. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
27. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-443.
28. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 257-270.
29. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int* 2006; 17: 441-446.
30. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
31. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370-378.

32. 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: 1637-1642.
33. Lim W, Coates PS, Russ G, Coates PT. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency predispose to bone loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 88: 678-683.
34. Adans J, Kantorovich V, Wu C, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients result in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2729.
35. Thomas M.K. Vitamine D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(3): 611-627.
36. Nagpal et al. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 25: 662-687.
37. Stiff L, Miller SM. Vitamin D: bringing light to the issue. *Medical Laboratory Observer* 2009;41: 24-30.
38. Holick MF. Photobiology of vitamin D. Feldman D, Glorieux FH, Pike JW, eds. *Vitamin D*. San Diego, CA: Academic Press 1997; 33-39.
39. Hollick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 11: 2062-2072.
40. Malabanan A et al. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805-806.
41. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-3224.
42. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-254.
43. Neuprez A, Bruyère O, Collette J, Reginster JY. Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. *BMC Public Health* 2007, 7:64. 43

44. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 575-579. 44
45. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children in vitamin D. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press 2005: 1065-1084. 45
46. Bandeira F, Griz L, Freese E, Castro D, Thé A, Trovão E, Fontenele T, Salgado C. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(2):227-232. 46
47. Lim SK, Kung AW, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai KS. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in eastern Asia. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):99-106. 47
48. De Cock C, Bruyere O, Collette J, Reginster JY. Vitamin D inadequacy in French Osteoporotic and Osteopenic Women. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):567-572. 48
49. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-662. 49
50. Jonson MA, Kimlin MG. Vitamin D, aging and the 2005 Dietary Guidelines for Americans. *Nutrition Reviews* 2006; 64(9): 410-421. 50
51. K. Almedhed et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in females SLE patients. *Rheumatology* 2007; 46(7): 1185-1190. 51
52. Vestergaard P. Adverse Effects of Drugs on Bone and Calcium Metabolism/Physiology. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2007. 52
53. Harrison. *Principles of Internal Medicine*. Rheumatoid Arthritis, 16<sup>th</sup> Edition. New York; McGraw Hill 2005. (paginas!!!!!!!) 53
54. Westbroek I et al. Long-term fluoxetine administration does not result in major changes in bone architecture and strength in growing rats. *Journal of Cellular Biochemistry* 2007; 101(2): 360-368. 54

55. Battaglini R et al. Fluoxetine treatment increases trabecular bone formation in mice. *Journal of Cellular Biochemistry* 2007; 100(6): 1387-1394. 55
56. Bischoff H, Stahelin HB, Vogt P, Friderich P, Vonthein R, Tyndall A, Theiler R. Immobility as a major cause of bone remodeling in residents of a long-stay geriatric ward. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 485-489. 56
57. Bonjour JP, Schurch MA, Rizzoli R. Nutritional aspects of hip fractures. *Bone* 1996; 18: 139S-144S. 57
58. Kyle C, Moylan, Ellen F, Binder. Falls in Older Adults: Risk assessment, management and prevention. *The American Journal of Medicine* 2007. 120: 493-497. 58
59. Ooms ME, Vlasman P, Lips P, Nauta J, Bouter LM, Valkenburg HA. The incidence of hip fractures in independent and institutionalized elderly people. *Osteoporos Int* 1994; 4: 6–10. 59
60. Dobnig H, Pischinger-Sölkner JC, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Riedmüller G, Brueck C, Fahrleitner-Pammer A. Hip and Nonvertebral Fracture Prediction in Nursing Home Patients: Role of Bone Ultrasound and Bone Marker Measurements. *The journal of Clinical endocrinology & Metabolism* 2007; 92(5): 1678-1686. 60
61. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton 3rd LJ, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330-1338. 61
62. Santarosa B, Araújo L. Nutricional Aspects of the prevention and treatment of osteoporosis, *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(2): 179-185. 62
63. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a

meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 2257-2264. 63

64. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004; 291: 1999-2006. 64

65. Zhu K, Devine A, Dick IM, Wilson SG, Prince RL. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: a five-year randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(3): 743-749. 65