



Original/Sección Biológica

¿Ha mejorado la dotación de vitamina D₃ en España? Actuales niveles en una muestra de la población

Milagros Bernal Pérez^{a,*}, Giovanna Cortés Flores^b, Armando Giner Soria^c, Isabel Orden Gonzalo^c, Marcial Hornero Pérez^d e Isabel Benedicto Lorenzo^e

^a Sección de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Sección de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^c Servicio de Laboratorio de Fisiología, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Sección de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^e Área Bioquímica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2009

Aceptado el 28 de julio de 2009

On-line el 30 de diciembre de 2009

Palabras clave:

25-hidroxivitamina D₃

Niveles séricos

Menopáusicas

Población española

RESUMEN

Introducción: Según las clasificaciones actuales, el metabolito de mayor interés clínico para valorar la dotación de vitamina D₃ es el 25-hidroxivitamina D₃ con un intervalo de referencia en 10–70 ng/ml, aunque muchos autores consideran como deseable valores por sobre 40 ng/ml o 100 nmol/l. Según estas definiciones, en España tres de cada cuatro personas tendrían carencias de vitamina D₃.

Material y método: Se ha utilizado una técnica radioinmunoensayo-CT para el diagnóstico de la 25hidroxivitamina D₃ para ver el estatus en la población. Posteriormente, se ha realizado un estudio de casos y controles para conocer la relación entre diferentes enfermedades y carencias de vitamina D₃.

Resultados: El 73,2% de los casos se encuentra en rangos considerados aceptables, según la clasificación actual, y el grupo control, mujeres menopáusicas sanas que no recibían ningún tipo de suplemento vitamínico, se encuentra con niveles desde 40 ng/ml en un 100%.

Discusión y conclusiones: Según nuestro estudio, los niveles de vitamina D₃ han cambiado, pasando de una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D₃ a rangos aceptables en un 26,8% de la población, con una mediana de 46,2 ng/ml, considerando como rango de referencia 10–70 ng/ml.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Has vitamin D₃ dosage improved in Spain? Current levels in a population sample

ABSTRACT

Keywords:

25 hydroxyvitamin D₃

Vitamin D₃ levels

Menopausal women

Spanish population

Introduction: According to current classifications, the metabolite of greatest clinical interest to evaluate vitamin D₃ dosage is 25-hydroxyvitamin D₃ with a reference interval of approximately 10–70 ng/ml, although many authors consider values of approximately 40 ng/ml or 100 nmol/l to be desirable. According to these definitions, three out of four people in Spain would have vitamin D₃ deficiency.

Material and method: The RIA-CT technique was used for diagnosis of 25(OH)D₃ to determine the population status. Subsequently, a case-control study was performed to evaluate the relationship between distinct diseases and vitamin D₃ deficiency.

Results: A total of 73.2% of the cases were found to be within the range considered acceptable, according to the present classification. One hundred percent of the control group and healthy menopausal women who did not receive any kind of vitamin supplement had levels of 40 ng/ml or more.

Discussion and conclusions: Our results indicate that the prior situation of a high prevalence of vitamin D₃ deficiency has improved and that levels are now acceptable in 26.8% of the population, with a mean value of 46.2 ng/ml, considering 10–70 ng/ml as the reference range.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mibernal@unizar.es (M. Bernal Pérez).

Introducción

En los últimos años toman importancia médica los valores de vitamina D₃ así como su determinación en el organismo por la influencia que presenta en la etiología de múltiples enfermedades¹.

Entre todos los metabolitos², las determinaciones de mayor interés clínico son las de 25(hidroxivitamina [OH]D₃) y 1,25(OH)₂D₃, siendo la 25(OH)D₃ de elección para valorar la dotación de vitamina D₃.

La determinación de los metabolitos de la vitamina D₃ se puede realizar mediante cromatografía líquida de alta presión, radioinmuunoensayo, ELISA o ensayo de fijación competitiva a proteínas³.

Los diferentes procedimientos utilizados podrían condicionar las diferencias encontradas en los resultados.

El objetivo que nos plantea este trabajo es la posible redefinición de los niveles que esta vitamina tiene en el momento actual en una muestra de una población del noreste de España.

Pacientes y métodos

Como pacientes se ha utilizado una muestra representativa de la edad adulta de la población aragonesa seleccionada de entre los pacientes que acudían al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Las características de éstos han sido las siguientes:

1. Pacientes concurrentes en nuestro estudio: 1.375. Estos pacientes se seleccionaron a partir de las muestras de sangre obtenidas en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Lozano Blesa de Zaragoza a lo largo de un año con el fin de incluir todos los cambios debidos a la variación estacional. Las muestras de sangre se seleccionaron de una manera aleatoria y a partir de ellas se ha localizado en dicho hospital la historia clínica de los pacientes para conocer su patología.
2. En vista de los resultados obtenidos en aquellas muestras de pacientes que habían acudido al hospital por alguna patología y ante los resultados encontrados, hemos querido conocer qué es lo que estaba pasando en nuestra zona en un grupo de mujeres sin patología previa. Para ello, se seleccionó a 52 mujeres menopáusicas sanas y que acudieron al hospital con el único diagnóstico de menopausia habitual y que no habían recibido vitamina D₃.
3. Técnica sobre las muestras de sangre:

Las muestras extraídas de los pacientes han sido almacenadas a -20 °C hasta su utilización.

Técnica empleada para la detección de la vitamina D₃.

Los niveles circulantes de 25(OH)D₃ son los más adecuados para la valoración de vitamina D₃. El intervalo de referencia suele ser unos 10-50 ng/ml.

Se ha utilizado la determinación de vitamina D₃ mediante la técnica 25(OH) D₃-radioinmuunoensayo-CT⁴, siguiendo el protocolo descrito para dicha técnica.

Los valores considerados como normales se estudiaron en una población normal adulta (18-65 años) en Bélgica y se consideraron entre 11 y 70 ng/ml.

Según algunos autores, definen como valores deseables niveles superiores o iguales a 40 ng/ml o superiores a 100 nmol/l⁵. Consideran insuficientes las concentraciones entre 10-20 ng/ml o inferiores a 50 nmol/l, y deficitarios de vitamina D₃ los valores inferiores a 10 ng/ml o 25 nmol/l.

Hasta fechas recientes se aceptaba que valores de 25(OH)D₃ por debajo de 5-7 ng/ml inducen osteomalacia, valores inferiores a 10-12 ng/ml condicionan hiperparatiroidismo secundario y osteoporosis, y se consideraban normales niveles superiores

de 18 a 20 ng/ml. En una población europea sana, el estudio SENECA⁶ demostró que un 36% de los hombres y un 47% de las mujeres presentaban concentraciones de 25(OH)D₃ inferiores a 12 ng/ml, siendo los países más meridionales quienes, a pesar de su mayor irradiación solar, presentaron unos valores medios e inferiores.

4. Metodología epidemiológica: se ha utilizado el método epidemiológico descriptivo para detallar las características epidemiológicas de los pacientes así como de los resultados obtenidos en la valoración de la vitamina D₃. También se ha utilizado el método epidemiológico analítico⁷ mediante un estudio de casos y controles para calcular si existe o no riesgo por las alteraciones de vitamina D₃ en la etiología de algunas enfermedades.

Resultados

Según los hallazgos que hemos encontrado en la muestra estudiada, el mayor porcentaje (80,3%) corresponde a mujeres y el resto a hombres. Pensamos que esto es debido a que en la población estudiada, que es adulta, a quienes con más frecuencia

Tabla 1
Distribución por sexo

Sexo	n	%
Hombres	271	19,7
Mujeres	1.104	80,3
Total	1.375	100

Tabla 2
Distribución de los grupos de edad

Edad, años	Varones	Mujeres	Total
0-44	41	122	163
45-64	84	430	514
65 y más	119	552	671
Edad desconocida	27	0	27
Total	271	1.104	1.375

Tabla 3
Niveles de vitamina D₃

ng/ml	Valores	%
0-10,9	53	3,85
11-70	1.007	73,2
70,1-400	299	21,7
Valor no encontrado	16	0,11
Total	1.375	98,8

Tabla 4
Patologías encontradas por grupos de distribución de valores de hidroxivitamina D₃

Patologías	Casos, n	%
Sin patología	26	43,3
Obesidad	17	28,3
Patología tiroidea	10	16,6
Cáncer (diferentes localizaciones)	4	6,6
Diabetes mellitus	3	5,2
Total	60	100

Valores de 0-11 ng/ml: 60 casos (7 con más de una patología).

se les realiza una determinación de vitamina D₃ es a las mujeres en una proporción de 4 mujeres por cada hombre. Los porcentajes se expresan en la **tabla 1**.

Distribución por edad: la media de edad para todo el grupo fue de 61,7 años y la mediana de edad fue de 64 años, siendo la moda de 70.

Tabla 5
Valores de 11,1–70 ng/ml: 1.007 casos

Patologías	Casos, n	%
Sin patología aparente	449	44,58
Neoplasias	60	5,95
HTA	55	5,46
Patología tiroidea	31	3,07
Patología osteoarticular	22	2,18
Hipertiroidismo	20	1,98
Artrosis	19	1,88
Artritis	7	0,69
Arritmia	6	0,59
Desconocidas	292	28,99

HTA: hipertensión arterial.

Tabla 6
Valores superiores a 70 ng/ml: 299 casos

Patologías	Casos, n	%
Sin patología aparente	149	50,1
Obesidad	103	34,5
Patología osteoarticular	37	12,4
Fracturas	10	3,2

Tabla 7
Estudios de casos y controles

Enfermedad	OR	LC (95%)
Artritis	0,73	0,24–0,21
Artrosis	0,58	0,16–2,02
Patología tiroidea	0,58	0,28–2,02
Cáncer (varias localizaciones)	3,32	1,12–13,8
Cáncer de laringe	2,15	1,8–4,43
Fractura	1,2	0,32–4,7
Hiperparatiroidismo	0,52	0,15–1,79

Cálculo de OR en función de diferentes enfermedades y valores de vitamina D₃ inferiores a 11 ng/ml.

LC: límite de confianza del 95%; OR: odds ratio.

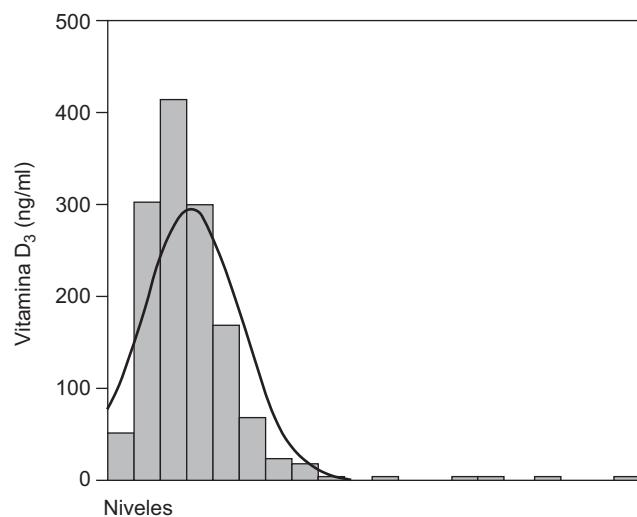


Figura 1. Distribución de niveles de vitamina D₃ en la población general.

La distribución en grupos etarios se muestra en la **tabla 2**, en la que se observa mayor número de casos para el grupo de 65 y más años.

Los niveles generales de vitamina D₃ encontrados en la muestra se distribuyen como se citan en la **tabla 3**, observando que los valores se agrupan entre los 11–70 ng/ml en un 73,2% de los casos estudiados. La media en esta población es de 52,2 ng/ml, la mediana de 46,2 ng/ml y la moda de 35,9 ng/ml.

Se han distribuido los valores de vitamina D₃ en función de los niveles encontrados y a la vez se han descrito las patologías asociadas a dichos niveles. Para ello, se han determinado tres grupos que se exponen en las **tablas 4–6**, en las que podemos observar que sin patología aparente se encuentran en los tres grupos alrededor del 50% de los casos estudiados.

Para poder conocer cuál es la fuerza de asociación entre las pacientes que presentaban valores de vitamina D₃ inferiores a 11 ng/ml y algún tipo de patología, se planteó un estudio analítico de casos y controles (**tabla 7**), comprobando que existen riesgos evidentes entre disminución de los valores de vitamina D₃ y cáncer; en nuestro caso existen OR de 2,15 para el cáncer de laringe y de 3,32 para otros tipos de cáncer. En todos los casos la asociación fue estadísticamente significativa.

En la **figura 1** mostramos la distribución general de todos los niveles de vitamina D₃ encontrados en la muestra estudiada y de acuerdo con los valores descriptivos.

Discusión

Dada la complejidad del estudio y los hallazgos vistos, estableceremos la discusión en cuatro apartados.

1. *Del método empleado:* Los niveles séricos de 25(OH)D₃ son el mejor indicador de los depósitos de la vitamina D₃, aunque es demasiado amplio el rango de las cifras que deben considerarse valores normales. Alguna clasificación menos conservadora define como «deseable» unos niveles superiores a 40 ng/ml o a 100 nmol/l, hipovitaminosis D₃ cuando la concentración se sitúa entre 20 y 40 ng/ml o es inferior a 100 nmol/l, insuficiencia de vitamina D₃ para concentraciones de entre 10–20 ng/ml o inferiores a 50 nmol/l y deficiencia de vitamina D₃ para valores inferiores a 10 ng/ml o 25 nmol/l^{8,9}.

Este rango podría cambiar en función de la técnica utilizada, aunque en el laboratorio en el que se han realizado los datos los consideran adecuados.

2. *De los casos estudiados:* Según esta técnica, los valores medios en mujeres sanas estudiadas en nuestro entorno están alrededor de 52,2 ng/ml (mediana: 46,2 ng/ml), lo que significa que dichas mujeres están entre los límites de la normalidad y ello representaría el 73,2% de nuestras mujeres.

Nos extraña el elevado porcentaje de mujeres que en la población aleatoria (no en las menopáusicas seleccionadas) presenta valores normales en porcentaje tan elevado (el 73,2% de la población), esto condicionaría a posteriores estudios para confirmar tal situación y quizás estemos empezando a ver los primeros resultados consecuentes a las alarmas detectadas en otros tiempos, posiblemente el mejoramiento con suplementos vitamínicos y fortificación de determinados alimentos, éste siendo eficaz en parte de la población española.

Esta primera controversia nos llevaría a realizar múltiples preguntas que para los investigadores han supuesto un reto todavía sin resolver.

3. *De los controles en mujeres menopáusicas:* Teniendo en cuenta esta clasificación y al comprobar que en un 73,2% de los casos los valores se podían considerar normales, se seleccionaron 52 mujeres específicamente estudiadas, que por motivos meno-páusicos acudían al ginecólogo y que nunca habían recibido

dosis de vitamina D₃ complementaria a su alimentación normal. Como resultado se observó que el 100% de ellas tenía niveles superiores a 40 ng/ml.

Para algunos autores, valores que pueden ser considerados insuficientes (entre 20–40 ng/ml) permitirían recomendar suplementos de vitamina D₃¹⁰ y, además, redefinir los valores entre los que la vitamina D₃ es o no deficiente.

Estamos hablando de una población menopáusica con un mayor porcentaje de mujeres y que no han tomado vitamina D₃, cuyo estado de salud es normal y que solamente han acudido al médico por su menopausia. Estas mujeres toman dieta "normal" y las horas de insolación correspondientes a un año en una zona del nordeste de España, situaciones que han sido consideradas como que influyen en las variaciones de vitamina D₃^{11,12}.

Igualmente pueden ser influidas las variaciones de vitamina D₃ en niveles séricos por las horas de insolación; fluctúan según diferentes autores, pero no tanto como para pasar más de 10 ng/ml^{13,14}.

No encontramos justificación para no mantener la consistencia ni la coherencia con otras publicaciones, en las que se pone de manifiesto el déficit de vitamina D₃ en poblaciones europeas^{15–17}, pero debemos mantener los resultados encontrados aunque ellos supongan no algo definitivo, sino el ánimo de continuar con esta investigación y quizás contribuir en que los suplementos vitamínicos aportados, tanto ellos solos como los incorporados a múltiples alimentos, se hayan modificado desde que se dio la voz de alarma de posible hipovitaminosis D₃ en la población europea, y las medidas que entonces se tomaron fueron eficaces y estamos comprobando ahora sus resultados^{18,19}.

Podría ser plausible pensar que el nivel de lácteos que se consumen en esta zona es superior y, por tanto, la ingesta de vitamina D₃ es adecuada, aunque esto llevaría como consecuencia a realizar una encuesta dietética en nuestra zona.

4. *Del estudio de casos y controles:* Por otra parte, también hemos realizado un estudio casos-control con el fin de averiguar si existe riesgo de algunas enfermedades crónicas relacionadas con los menores niveles séricos de vitamina D₃, encontrando en este caso unas OR de 3,32 para neoplasias y de 2,15 para cáncer de laringe, que son estadísticamente significativas (tabla 7). Algunos autores han encontrado una OR elevada para el cáncer de mama^{20–22}.

Algunos autores han encontrado una OR elevada para el cáncer de mama^{20–22}. En estos casos, sí que nuestro estudio es coherente con los hallazgos de otros autores. También lo sería en aquellos casos con determinadas enfermedades consumidoras de calcio y vitamina D^{23–28} (superscripts).

Sin embargo, debemos estar atentos a los posibles cambios que, desde que se puso en marcha la sensibilización en nuestro país de la deficiencia de vitamina D₃ y las medidas que se emplearon, han podido modificar los niveles actuales²⁹. Creemos que sería adecuado realizar más estudios dietéticos que llegaran a descifrar el porqué de las variaciones de vitamina D₃ y si realmente la dieta en nuestras mujeres menopáusicas ha mejorado en los últimos años.

Al Dr. J. Galbán, catedrático de Química Analítica de la Facultad de Ciencias de Zaragoza.

Bibliografía

- Holick FH. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002;9:87–98.
- Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz fundamentals of Clinical Chemistry*, 5th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
- Bernard J, Sandford-Davidsohn T. *Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio*. Tomo I. 8^a Edición española. Salvat Editores; 1990.
- 25OH-VIT.D3-RIA_CT. (KIP 1961) BioSource Europe SA. Rue de l'Industrie 8-B-1400 Novelles-Belgium.
- Gómez Alonso G, Naves Díaz M, Rodríguez García M, Fernández Martín ML, Cannata Andía JB. Revisión del concepto de "suficiencia e insuficiencia" de vitamina D. *Nefrología*. 2003;XXIII.
- Del Pozo S, Cuadrado C, Moreiras O. Cambios con la edad en la ingesta dietética de personas de edad avanzada. *Estudio Euronut-SENECA*. *Nutr Hosp*. 2003;18:348–352.
- Jenicek M. *Epidemiología moderna*. Masson.ed. Canada; 1996.
- Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24, 25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: Simultaneous assessment. *Clin Biochem*. 2008;41:676–80.
- Lips P, Chpuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*. 1999;9:394–7.
- Cormier C, Souberbielle JC. New definition of optimal vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range. *Rev Med Interne*. 2006;27:684–9.
- Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:602–9.
- Hagenaars T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: An ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2008;45:89–107.
- Granado-Lorencio B, Olmedilla-Alonso C, Herrero Barbudo I, Blanco-Navarro B, Pérez Sacristán. Seasonal variation of serum alfa and beta cryptoxanthin and 25-OH-vitamin D3 in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19:717–20.
- Pérez-Llamas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition*. 2008;24:414–420.
- Jacobs ET, Alberts DS, Foote JA, Green SB, Hollis BW, Yu Z, et al. Vitamin D insufficiency in southern Arizona. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:608–13.
- Dijkstra SH, Van Beek A, Janssen JW, De Vleeschouwer LH, Huysmans WA, Van den Akker EL. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Arch Dis Child*. 2007;92:750–3.
- Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc*. 2003;62:813–821.
- Tylavsky FA, Cheng S, Lyytikäinen A, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C. Strategies to improve vitamin D status in northern European children: Exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation. *J Nutr*. 2006;136:1130–4.
- Calvo MS, Whiting SJ. Public health strategies to overcome barriers to optimal vitamin D status in populations with special needs. *J Nutr*. 2006;136:1135–9.
- Bläuer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril*. 2008;17:23–34.
- Abbas S, Linseisen J, Slanger T, Kropf S, Mutschelknauss Ej, Flesch-Janys D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer—results of a large case-control study. *Carcinogenesis*. 2008;29:93–9.
- Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1991–7.
- Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, Heaney RP. Vitamin D status in a rural postmenopausal female population. *J Am Coll Nutr*. 2006;25:395–402.
- Hill T, Collins A, O'Brien M, Kiely M, Flynn A, Cashman KD. Vitamin D intake and status in Irish postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:404–10.
- Vieth R. Problems with direct 25-hydroxyvitamin D assays, and the target amount of vitamin D nutrition desirable for patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:635–6.
- Lips P, Chpuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*. 1999;9:394–7.
- Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation?. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:484S–90S.
- Bejerot S, Humble M. Vitamin D and pregnancy: Ethnocultural guidelines wanted. *Lakartidningen*. 2008;35:2343–4.
- Quesada JM, Jodar E. Declaración española sobre la vitamina D en el manejo de la osteoporosis. Madrid 9 de marzo 2006.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. F. Granado-Lorencio de la Unidad de Vitaminas, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.