

SOBRE LA PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D EN ARGENTINA

RODOLFO C. PUCHE

Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina

Resumen Entre 1987 e inicios del corriente año, se han publicado 10 trabajos informando la prevalencia del déficit de vitamina D en nuestro país. Los trabajos incluyeron personas de ambos sexos, neonatos, niños, adultos jóvenes, adultos mayores sanos y adultos institucionalizados, residentes en el sur, centro y norte del país. El promedio ponderado de prevalencia del déficit de $25(\text{HO})\text{D}_3$ en esos trabajos es de 43.3% (436/1007 personas). La prevalencia anotada podría ser menor que la real ya que es desconocido si el millar de personas estudiadas tienen una estratificación etaria y de lugar de residencia, representativa de la población nacional. Ante las evidentes dificultades para la realización de un estudio de esa extensión, se sugiere que los futuros trabajos de investigación establezcan cuál es la magnitud de la exposición solar en verano suficiente como para obviar (o no) la suplementación oral en invierno y definir el éxito de los esquemas de administración, teniendo en cuenta la controversia corriente entre dosificación y nivel plasmático óptimo. En ambos casos, se sugiere tomar como punto final alguna de las funciones fisiológicas afectadas por la hormona, aludidas en este artículo.

Palabras clave: vitamina D_3 , colecalciferol, ergosterol, 25-hidroxi-vitamina D, hipovitaminosis

Abstract *On the prevalence of hypovitaminosis D in Argentina.* Between 1987 and the date of the present issue, 10 reports have been published on the prevalence of the vitamin D deficit in Argentina. These studies were done investigating new born babies, children, adolescents, and healthy and institutionalized adults, living in southern, middle or northern cities of Argentina. The weighed prevalence of vitamin D deficit in those reports was 43.3% (436/1007). This figure may be lower than reality because it is not known whether the stratification (age and location of residence) of the sum of samples agree with that of the national population. Taking into account the obvious difficulties in carrying out such a research two areas for further research are suggested: a) an investigation on the solar exposure in summer needed to obviate (or not) the oral supplementation of vitamin D in winter, b) to determine the success of the schema of administration taking into account the current controversy between dose and optimum plasma levels of $25(\text{HO})\text{D}_3$. In both instances, the end point should include some of the physiological functions alluded to in this editorial,

Key words: vitamin D_3 , colecalciferol, ergosterol, 25-hidroxi-vitamin D, hypovitaminosis

Breve historia de la vitamina D_3 , que de molécula cenicienta se transformó en $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$, hormona regente de un amplio sistema endocrino^{1, 2}

Con su descubrimiento en 1920, la vitamina D_3 adquirió prominencia nutricional, importante para la homeostasis cálcica, particularmente en el intestino y el hueso. Al principio fue víctima de un error histórico: durante el período 1920-1940 fue clasificada como vitamina en lugar de hormona esteroide. La elucidación de su estructura en 1932 reveló que se trataba de un esteroide, pero no fue sino hasta la década de 1960 que se apreció que la vita-

mina D_3 era precursora de una nueva hormona esteroidea producida en el riñón. Las primeras demostraciones de los efectos biológicos, clínicos y nutricionales fueron motivo de investigaciones efectuadas entre 1965 y 1970. La exposición de aves y mamíferos a la radiación ultravioleta transforma el 7-dehidrocolesterol de la piel en vitamina D_3 o colecalciferol. Un proceso semejante ocurre en los vegetales, generándose vitamina D_2 o ergocalciferol. Es curioso, pero tanto el colecalciferol como el ergocalciferol no poseen actividad biológica. Son el sustrato para la síntesis de dos derivados. El colecalciferol se transforma en el hígado en $25(\text{HO})\text{D}_3$ y éste en $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la hormona activa, esencial para el normal crecimiento, desarrollo y calidad del hueso.

Los avances en el conocimiento de la importancia biológica y clínica de $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estuvieron asociados con la identificación de su receptor (RVD)³. Una larga serie de trabajos ha revelado una variedad de insuficiencias de vitamina D y de afecciones asociadas a su deficiencia.

Recibido: 16-II-2015

Aceptado: 15-IV-2015

Dirección postal: Dr. Rodolfo C. Puche, Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe 3100, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina

e-mail: rodolfopuche@gmail.com

En las últimas décadas la influencia de esta hormona, definida por la distribución tisular del RVD se ha ampliado unas 10 veces a partir de los tejidos inicialmente identificados con la homeostasis cálcica (intestino, hueso, paratiroides y riñón). Actualmente se conocen unos 36 tipos celulares que poseen RVD. Además de la producción endocrina de origen renal de $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se ha encontrado la secreción paracrina de esta hormona en unos 10 tejidos extra-renales. Como consecuencia, es probable que deban reevaluarse las recomendaciones de ingesta diaria de Vitamina D (generalmente resueltas atendiendo la concentración sérica de $25(\text{HO})\text{D}_3$) con el objeto de atender la salud de los 36 tejidos aludidos más arriba.

En 1969 se informó el descubrimiento del receptor nuclear de vitamina D (RVD), iniciando un período de dos décadas en las que proliferaron los trabajos que mostraron la amplia influencia del sistema endocrino coordinado por $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ^{4, 5}. El territorio genómico de este sistema incluye los linfocitos B y T del sistema inmune, el folículo piloso, la hipófisis, tejido mamario, tejido muscular, tejido adiposo, la placenta, queratinocitos, colon, próstata, médula ósea y células cancerosas. Además, la $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha sido identificada tanto como potente estimuladora de la diferenciación celular como inhibidora de la proliferación celular. La importancia de la deficiencia de vitamina D en aumentar el riesgo de ocurrencia de enfermedades como el cáncer, diabetes tipo 1, enfermedad cardiovascular y osteoporosis ha sido objeto de una importante revisión⁶. A mediados de 1980 se descubrió un nuevo campo de investigación: el de las respuestas rápidas a la $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Estas respuestas ocurren rápidamente (entre 2 y 60 minutos) después de la exposición de las células a la hormona y son por ello inexplicables por el mecanismo de traslado de la hormona al núcleo, formación del complejo RVD-VD y regulación de la transcripción génica. Algunos ejemplos de estas respuestas rápidas son la absorción rápida intestinal de calcio (transcaltaquia), la secreción de insulina por células beta del páncreas, apertura de los canales de Ca^{2+} y Cl^- dependientes de voltaje en los osteoblastos y la migración de células endoteliales. Las respuestas no genómicas se deben a la presencia del RVD en invaginaciones de la membrana celular (cavéolas).

La prevalencia de déficit de vitamina D en la Argentina

De lo expuesto se deduce que disfrutar de niveles adecuados de vitamina D depende de la síntesis endógena (que es función de la irradiación de la piel), de la composición de la dieta con su contenido (natural o reforzado) de precursores (colecalfiferol o ergocalciferol) y/o la suplementación terapéutica.

El parámetro que se usa para evaluar el status de vitamina D corporal es la concentración sérica de $25(\text{HO})\text{D}_3$. En situaciones de hipovitaminosis grave, el nivel de $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se mantiene dentro del rango normal (pg/ml), a expensas de un hiperparatiroidismo secundario. Los valores de referencia $25(\text{HO})\text{D}_3$ en suero (ng/ml), que se usan habitualmente en nuestro medio son los siguientes⁷: deseable > 40 ng/ml, hipovitaminosis D < 40 ng/ml, insuficiencia < 20 ng/ml, deficiencia < 10 ng/ml.

No obstante los esfuerzos de gobiernos y sociedades médicas de establecer ingestas diarias recomendadas de vitamina D, científicos y nutricionistas de todo el mundo están de acuerdo en que probablemente el 50% de los adultos del mundo no reciben o no producen suficiente vitamina D para mantener la salud de sus huesos^{1, 2}. La Tabla 1 resume las investigaciones informando valores plasmáticos de $25(\text{HO})\text{D}_3$ en habitantes de nuestro país⁸⁻¹⁷; varios de estos informes detallan la frecuencia de sujetos en déficit vitamínico^{9-12, 17}. Estos estudios fueron realizados en mujeres y hombres, neonatos, niños, adultos jóvenes, adultos mayores sanos y adultos institucionalizados, residentes en el sur, centro o norte del país. El promedio ponderado de prevalencia del déficit de $25(\text{HO})\text{D}_3$ es de 43.3% (436/1007 personas)^{9-12, 17}. Dada la calidad de los trabajos publicados y la ubicación geográfica de los lugares de muestreo en el territorio nacional, la prevalencia anotada debería tomarse como inferior a la real, ya que se desconoce si la muestra de 1007 personas estudiadas tiene una estratificación (etaria, de lugar de residencia, etc.) equivalente a la de la población nacional.

Comentarios finales

No obstante el volumen de publicaciones informando los avances científicos en $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$, sería importante conocer el grado en el que los médicos están informados de la relevancia y consecuencias del déficit de vitamina D en sus pacientes. Del interés de los profesionales de la salud dependerá el momento de la investigación, indicación nutricional y/o terapéutica, dosis e intervalo con el que deberán hacerse los controles, etc.

Las referencias informan que los valores de $25(\text{HO})\text{D}_3$ aumentan en verano respecto de los valores de invierno^{9, 11, 14, 15, 16}. Pero aun en verano se encuentran personas con valores deficitarios. Los futuros trabajos de investigación deberían establecer cuál es la magnitud de la exposición solar suficiente como para obviar (o no) la suplementación oral.

Concluimos sugiriendo que se investigue el éxito de los esquemas de administración, teniendo en cuenta la controversia corriente entre dosificación y nivel plasmático óptimo¹⁸: La *Endocrine Society* publicó en 2011 sus Guías de Práctica Clínica sobre Evaluación, Tratamiento y Prevención del Déficit de Vitamina D¹⁹. El *Institute of*

TABLA 1.— Resumen de diez investigaciones realizadas en la República Argentina informando los niveles séricos de 25(OH)2D

Ref. #	Zona	Sujetos	n	Prevalencia de déficit, %	Estación de muestreo	Plasma 25OHD, ng/ml
8	Sur	Puérperas/Neonatos	16/20	62/81	Invierno	6.3 ± 4.8/3.9 ± 2.7
	Centro	Puérperas/Neonatos	21/21	24/16	Invierno	14.4 8.7/11.3 6.0
9	Centro	Ancianos	86	14	Invierno/verano	17.6 ± 7.5 /28.3 ± 10.0
		Jóvenes	76	15	Invierno/verano	17.1 ± 8.1 /32.5 ± 12.8
10	Centro	Ancianos institucionalizados	67	40	Final de verano	14.4 ± 1.7
11	Centro	Adultos jóvenes	82	46	Invierno/verano	21.3 ± 10.3/37.2 ± 11.7
12	Sur	Adultos ambulatorios	386	87	Fin	14.2 ± 5.6
	Centro			invierno/inicios	17.9 ± 8.2	
	Norte			de primavera	20.7 ± 7.4	
13	Sur	Niños	37	n.i.	Invierno	9.3 ± 0.6
	Centro	Niños	63	n.i.	Invierno	20.0 ± 1.5
14	Sur	Niños	42	n.i.	Invierno	9.8 ± 3.8
					Verano	18.4 ± 7.3
15	Centro	Adultos jóvenes, ambos sexos	12	n.i.	Invierno	18.7 ± 1.7
			12	n.i.	Verano	23.5 ± 1.9
16	Centro	Mujeres posmenopáusicas	231	2.2	Invierno	21.3 ± 7.4
				6.6	Verano	25.3 ± 8.5
17	Centro	Ambos sexos, institucionalizados	60	63		
Total			1007	43.3		

Zonas de la Argentina aludidas en esta tabla 18: Sur entre 41° y 55° de latitud Sur, Centro entre 33° y 34° S y Norte entre 26° y 27° S. n.i.: no informado

Medicine (IOM) ya había publicado sus recomendaciones sobre ingesta dietaria de calcio y vitamina D. Había discrepancias con respecto a los niveles séricos óptimos de 25OHD y a las dosis convenientes de la vitamina²⁰. Después la polémica continuó, y los expertos de ambas instituciones han vuelto a exponer sus argumentos por escrito. En abril de 2012 el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* publicó en el mismo número los artículos de ambos grupos, con puntos de vista contrapuestos^{21, 22}. El *IOM* no está de acuerdo con el concepto de que un nivel sérico de 25OHD de 30 ng/ml sea más beneficioso para la salud que uno de 20 ng/ml, y menciona que considerar “en riesgo” a los grupos enumerados por la *Endocrine Society* ocasionaría estudiar a un número muy amplio de personas con costos económicos considerables para la salud pública. Por su parte, los expertos de la *Endocrine Society* consideran que las opiniones del *IOM* son incorrectas, y además dirigidas solo a políticas sanitarias y de fortificación de alimentos, pero no aplicables para la atención de pacientes. Considerando que el nivel “deseable” de 25OHD se ha establecido en base a los efectos biológicos sobre el metabolismo mineral y óseo (valor por debajo del cual la PTH se eleva para

compensar el déficit, con consecuencias negativas para la DMO y el riesgo de fractura), y que cada vez más se ha asociado a la vitamina D con efectos “no clásicos” (prevención de enfermedad cardiovascular, hipertensión, cáncer, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, complicaciones del embarazo, infecciones, cáncer, etc.), es posible que en el futuro se establezcan dosis mayores de vitamina D para la prevención de algunas de estas enfermedades. Mientras esta nota cursaba el proceso ordinario de revisión, otro artículo²³ fue publicado sobre esta controversia.

Conflictos de interés: Ninguno que declarar

Bibliografía

1. Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab* 2012; 61: 199-206.
2. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med* 2010; 235: 1034-45.
3. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S-499S.

4. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-8.
5. Norman AW. The vitamin D Endocrine system: manipulation of structure-function relationships to provide opportunities for development of new cancer chemopreventive and immunosuppressive agents. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 22: 218-25.
6. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.
7. MacKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl): S3-S6.
8. Oliveri MB, Mautalen C, Alonso A, et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1993; 53, 315-20.
9. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 215-20.
10. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1997; 57: 29-35.
11. Costanzo PR, Elías NO, Kleiman Rubinsztein J, García Basavilbaso NX, Piacentini R, Salerni HH. Variaciones estacionales de 25(OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 336-42.
12. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, 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.
13. Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, Martínez L, Mautalen C. Niveles séricos invernales de 25-hidroxi-vitamina D en Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1990; 50: 310-4.
14. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen C, Alonso A, Martínez L. Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina) the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993; 20: 99-108.
15. Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen C. Niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D en la población normal de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1987; 47: 268-72.
16. Fradinger EE, Zanchetta JR. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 449-52.
17. Ocampo P, Fabre B, Duarte JM, González D, Barcia R, Arévalo C. Déficit de vitamina D en pacientes hospitalizados. *Medicina (B Aires)* 2015, 75: 142-5.
18. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Arg Endocrinol y Metab* 2013; 50: 141-55.
19. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011, p 260-2.
20. Watts N, Adler R, Bilezikian J. et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1802-22.
21. Rosen C, Abrams S, Aloia J, et al. IOM Committee members respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1146-52.
22. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1153-8.
23. Mastaglia SR, Dana Z, Watson DZ, Oliveri B. Controversia sobre los niveles adecuados de vitamina D para la salud ósea propuestos por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos y la comunidad médica internacional. *Actual Osteol* 2013; 9: 207-16.

From this display of genius [an speech in the House of Commons], which blazed four successive days, I shall stoop to a very mechanical circumstance. I was writing in the manager's box, I had the curiosity to inquire of the shorthand writer, how many words a ready and rapid orator might pronounce in an hour? From 7 000 to 7 500 words was his answer. The medium of 7 200 will afford 120 words in a minute, and two words in each second. But this computation will only apply to the English language.

De esta muestra de genio [un discurso en la Cámara de los Comunes], resplandor de cuatro sucesivos días, voy a descender a una circunstancia muy mecánica. Yo, que estaba escribiendo en el compartimiento administrativo, tuve la curiosidad de preguntarle al taquígrafo ¿cuántas palabras un listo y rápido orador podría pronunciar en una hora? De 7 000 a 7 500 fue su respuesta. La media de 7 200 nos daría 120 palabras por minuto, y dos palabras en cada segundo. Pero esta cuenta se aplica solo al idioma inglés.

Edward Gibbon (1737-1794)

Autobiography of Edward Gibbon. As originally edited by Lord Sheffield. With an Introduction by J. B. Bury. London: Oxford University Press, 1962, p 208

[El tremendo discurso fue de Richard Brinsley Sheridan (1751-1816), dramaturgo, poeta y político irlandés]