



**Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas,
Químicas y Naturales. Secretaría de Investigación y Postgrado.
Especialización en Bioquímica Clínica**

Especializanda
Bioq. Yolanda B. Talavera Ramírez

Evaluación del déficit de vitamina D en mujeres adultas

**Trabajo final de Especialización presentada para obtener el
título de “Especialista en Bioquímica Clínica Área
Endocrinología”**

“Este documento es resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto
queda sujeto al cumplimiento de la Ley N° 26.899”.

Directora
Dra. Graciela Bonneau
Co-Directora
Dra. Bibiana Fabre

Posadas, Misiones 2017



Esta obra está licenciado bajo Licencia Creative Commons (CC) Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, QUIMICAS Y NATURALES

ESPECIALIDAD EN BIOQUIMICA CLINICA
AREA ENDOCRINOLOGIA.

TRABAJO FINAL

**Evaluación del Déficit de Vitamina D en mujeres
adultas**

Autora

Bioquímica Yolanda B. Talavera Ramírez.

Directora: Dra Graciela Bonneau.

Co-Directora: Dra Bibiana Fabre

2017

Agradecimientos.

- A Dios Padre Todopoderoso y a la Virgen Santísima por guiar mis pasos día a día.
- A mis padres por todos los valores inculcados en la vida.
- A mis hijas: Daniela Agustina, Victoria Luján y Sarah Maylèn, por ser la razón de mi existir.
- A mi esposo y compañero de la vida ; por todo el apoyo y comprensión que me brinda.
- A toda mi familia ; por el apoyo y empuje para llegar a la meta.
- A mi Directora de Tesis; por su empeño y su gran colaboración; Dra. Graciela Bonneau, porque en todo el trayecto de la Especialidad y la elaboración del trabajo de tesis estuvo apoyándome para llegar al final del mismo.
- A mi Co-Directora; Dra. Bibiana Fabre; porque a pesar de la distancia ha colaborado en la corrección de este trabajo.
- A mis jefas; amigas y compañeras; Andrea Arguello y Karina Casco, por todo su apoyo y colaboración tan preciada de llevar a cabo este trabajo de tesis en la Clínica y Laboratorio de su propiedad.
- A todas mis pacientes, que con mucha predisposiòn y confianza hicieron que lleve a cabo este trabajo.

Muchas Gracias !!!!

Índice.

I-	Introducción - Vitamina D	8
	1- Definición	8
	2- -Metabolismo de la Vitamina D	11
	3- Acción funcional de la Vitamina D	13
	3-1. Vitamina D y Homeóstasis del Calcio	14
	4. Efectos de la Vitamina D	14
	4-1. Sobre el Intestino	14
	4-2. Efectos óseos de la vitamina D	15
	4-3. Efectos renales de la vitamina D	16
	5- Epidemiología y Patología de la Carencia de la Vitamina D	18
	6- Deficiencia de vitamina D y factores de riesgo cardiovascular	19
II-	Objetivos	20
	- Objetivo General y Específicos	21
III-	Materiales y Métodos	22
	- Tipo de Estudio y diseño	23
	- Población	23
	- Descripción del ámbito de Estudio	23
	- Metodología del trabajo	23
	- Variables analizadas y criterios diagnósticos	24
	- Definiciones de criterios clínicos	24
	- Muestras	24
	- Controles de Calidad	25
	- Reparos éticos	25
	- Análisis Estadístico	25
IV-	Resultados	26
	Tabla Nº 1: Características Clínicas y bioquímicas	27
	de la población de mujeres del estudio	
	Gráfico Nº1: Distribución de acuerdo a categorías de	28
	Concentración de vitamina D en mujeres pre y pos menopáusicas.	

	Tabla N°2: Comparación de factores de riesgo de acuerdo a la deficiencia de vitamina D en la población de mujeres	29
	Tabla N° 3: Correlación entre la concentración de vitamina D con factores de riesgo asociados a su déficit y asociados a su déficit y la concentración de fósforo y calcio.	30
	Gráfico N°2: Categorías de concentración de vitamina D y su relación con la obesidad abdominal.	31
V-	Discusión	32
VI-	Conclusiones	36
VII-	Bibliografía	38
VIII-	Anexos	41

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de vitamina D en la población general se considera actualmente un importante problema en salud pública. La vitamina D tiene un papel central en el metabolismo del calcio por lo que el aporte adecuado, ya sea a través de la dieta o por síntesis cutánea en respuesta a la luz solar; es esencial para la salud durante toda la vida.

Objetivos: Analizar el comportamiento de la vitamina D en mujeres adultas que concurren a la Clínica Tajy de Encarnación, República del Paraguay. Determinar la prevalencia de hipovitaminosis y la relación que existe con el metabolismo fosfocálcico, como así también evaluar la asociación de factores de riesgo cardiovascular a la hipovitaminosis D en esta población de mujeres.

Materiales y Métodos: Se estudiaron 120 mujeres, 61 pre-menopausicas y 59 en pos-menopausia. Con mediana y percentiles 25 y 75 para edad de 48 (35-62) años, que asistieron al Laboratorio Tajy de Encarnación Paraguay desde enero del 2.015 hasta marzo del 2.016. Se procedió a la toma de muestras de sangre y la realización de una encuesta con el fin de recabar información de aquellas covariables que puedan influir en las variables de interés y donde todas han firmado un consentimiento. Fueron excluidas las mujeres embarazadas, con diabetes, con hipertensión, nefropatías, enfermedades neoplásicas, patologías tiroideas, procesos inflamatorios o infecciosos, que se encuentren bajo tratamiento o suplemento de cualquier tipo. Se obtuvieron datos de peso, talla, circunferencia de cintura y presión arterial. Se realizó una extracción sanguínea con ayuno de 12 horas para las determinaciones bioquímicas. Todas las muestras fueron procesadas con control de calidad interno y externo.

Resultados: Se encontró que el 72 % de estas mujeres presentaban hipovitaminosis D, donde un 38 % eran pre menopáusicas, destacando que dentro de esta población se halló el mayor porcentaje de mujeres con deficiencia severa de vitamina D y un 39 % eran pos menopáusicas. Se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con la edad, presión arterial sistólica, circunferencia de cintura, glucemia, concentración de colesterol-HDL, concentración de triglicéridos e índice TG/col-HDL, como así también con el calcio y fósforo ($p < 0,001$). Se encontró que la concentración de vitamina D tenía significativa correlación con la medida de circunferencia de cintura, concentración de calcio y fósforo ($p < 0,001$). Se encontró que 67 mujeres con obesidad abdominal tenían niveles bajos de vitamina D (< 20 ng/ml), aquellas con obesidad abdominal tenían 15 veces más riesgo de hipovitaminosis D de las que tenían circunferencia de cintura < 88 cm.

Conclusión: A través de esta investigación, y analizando el comportamiento de la concentración de vitamina D en mujeres pre y pos menopáusicas encontramos que el 72 % de las mismas presentan hipovitaminosis D, en la que un 38 % eran mujeres pre menopáusicas y 39 % pos menopáusicas. Esta hipovitaminosis D tiene correlación significativa con las concentraciones de calcio y fósforo, como así también con otras variables como edad, presión arterial sistólica,

glucemia y concentración de col-HDL. La deficiencia de vitamina D tiene asociación significativa con la obesidad abdominal, en esta población de mujeres.

I- INTRODUCCIÓN

1-Definición

Tradicionalmente, la vitamina D se ha vinculado con la salud mineral ósea, y es bien conocido que su deficiencia conduce al raquitismo en la infancia y a la osteomalacia en la edad adulta. Sin embargo, en la actualidad se ha reconocido la necesidad de una adecuada concentración de vitamina D para el óptimo funcionamiento de diferentes órganos y tejidos del organismo. Los receptores de la vitamina D están presentes en una gran variedad de estirpes celulares, de entre las que cabe citar a los miocitos, los cardiomiocitos, la célula pancreática beta, la célula endotelial, las neuronas, las células inmunitarias y los osteoblastos¹⁻³. En este contexto, cabe mencionar, que la deficiencia o la insuficiencia de vitamina D es una situación altamente prevalente en la población, incluidos los niños y los adultos, donde en algunas regiones supera el 50%. Esta situación por lo general pasa desapercibida y, en consecuencia, no es tratada, constituyendo actualmente un importante problema de salud pública¹⁻³.

La vitamina D tiene un papel central en el metabolismo del calcio por lo que el aporte adecuado, ya sea a través de la dieta o por síntesis cutánea en respuesta a la luz solar; es esencial para la salud durante toda la vida¹.

La vitamina D es un compuesto de naturaleza lipídica, perteneciente al grupo de los esteroides, necesarios para el organismo. Presenta un origen doble, ya que puede ser sintetizado íntegramente por determinadas células del organismo a partir de precursores básicos (origen endógeno) y obtenido a partir de alimentos de la dieta (origen exógeno). El aporte exógeno de vitamina D se obtiene mediante la ingesta de alimentos con alto contenido en grasas; como el queso, el huevo, el pescado y el hígado. Es especialmente rico en vitamina D el aceite del hígado de bacalao; utilizado de forma medicinal desde hace muchos años.

Dada su naturaleza química, la vitamina D utiliza el mecanismo de absorción de las grasas; precisando interaccionar con las sales biliares sintetizadas por el hígado¹.

La vía de síntesis endógena de la vitamina D₃ se realiza a partir del colesterol. El proceso se inicia específicamente en los queratinocitos superficiales de la piel y presenta una característica muy poco común: la sucesión de reacciones bioquímicas que conducen a la producción de vitamina D que incluye una reacción dependiente de radiación ultravioleta (UV). Ella da lugar a que la radiación solar sea un factor crítico para la síntesis endógena de vitamina D. En los queratinocitos, el colesterol se transforma en 7 dehidrocolesterol que a su vez se transforma en pro-vitamina D₃ por la ruptura del anillo B por irradiación UV de longitud de onda entre 290 y 315 nm. La pro-vitamina D₃ que se isomeriza a vitamina D₃ o Colecalciferol, que sale de los queratinocitos y llega a los capilares sanguíneos donde se une a una proteína de transporte; la proteína de unión de la

vitamina D (DBP); que es vital para su transporte a través de la sangre. La vitamina D es inactiva biológicamente, la activación precisa de dos pasos consistentes en la adición enzimática consecutiva de dos grupos hidroxilo en posiciones específicas de la molécula. El primer paso de la activación tiene lugar principalmente en el hígado, donde la vitamina D es hidroxilada en el carbono 25 por la acción de una enzima específica para transformarse en 25 hidroxivitamina D. La 25 hidroxivitamina D es el metabolito circulante más abundante y tiene una vida media prolongada, por lo que se le considera el índice más adecuado para valorar el nivel de vitamina D en el organismo; si bien no es biológicamente activo, el segundo y definitivo paso de la activación tiene lugar principalmente en las células tubulares renales; donde se produce una segunda hidroxilación enzimática, esta vez en el carbono 1 para dar lugar a la 1,25 hidroxivitamina D, que recibe también el nombre de calcitriol y es el metabolito primario activo que actúa directamente sobre los órganos diana.

Para que la vitamina 1,25 (OH)₂ D actúe sobre un determinado tejido es necesario que las células de ese tejido presenten un Rc específico. Este receptor recibe el nombre de Rc de vitamina D (VDR); es de tipo nuclear y tiene muchas propiedades estructurales y funcionales similares a los Rc de las hormonas esteroideas. El VDR actúa como un factor transcripcional que se activa tras la unión con la 1,25 (OH)₂ D, debe unirse a otro Rc nuclear; el Rc del ácido 9 Cis retinoico (RXR).

Como consecuencia se forma un complejo que es un heterodímero VDR-RXR que es el que finalmente se une a regiones específicas del genoma; modificando la transcripción génica. El papel fundamental que juega el Rc VDR en la transducción de las señales de la vitamina D queda demostrado por la existencia de enfermedades genéticas en las que el Rc VDR está mutado y no es funcional. En estos casos los pacientes presentan los síntomas que persisten aunque se incrementen los niveles de ésta².

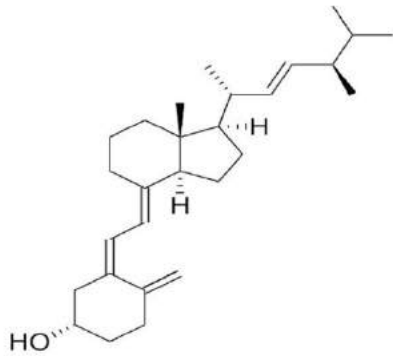
Esta forma activa, sería la que actuaría sobre los órganos diana a través de la presencia de un receptor específico para la hormona que al unirse a esta se activaría y provocaría cambios a nivel de la expresión génica. No obstante; la vitamina D presenta dos características que son poco comunes en otras hormonas: la primera es que su síntesis precisa de radiación UV; esto es: luz solar. Por lo tanto el organismo no tiene necesariamente a su disposición siempre todos los elementos necesarios y por ello no lo puede sintetizar en condiciones de baja irradiación solar. La segunda es que puede ser obtenida directamente de la dieta y esta es la fuente principal cuando existe una carencia de luz, en consecuencia esta molécula presenta unas características intermedias que hacen que se siga utilizando el término de vitamina aunque en este caso, el de vitamina D, este término tenga connotaciones muy específicas³.

Los primeros órganos diana de la acción de la vitamina D que se conocen fueron los relacionados con el metabolismo del calcio: intestino, riñón y huesos. Se supo pronto que la vitamina D incrementaba la absorción intestinal del calcio así como su reabsorción en los túbulos renales.

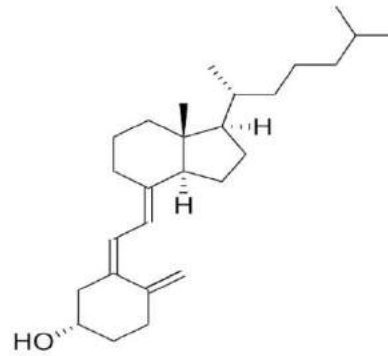
Debido a esto, la vitamina D se asoció principalmente con el mantenimiento de la homeostasis del calcio, lo que implicaba una relación funcional con la hormona PTH y un papel crítico en el desarrollo de tejidos mineralizados; especialmente los huesos.

Las principales causas de deficiencia de vitamina D en los adultos mayores son la reducción de la síntesis cutánea, la reducción de la biodisponibilidad, el uso de fármacos asociados al aumento del catabolismo de la vitamina D, disminución de la síntesis hepática, enfermedad renal crónica como así también otras enfermedades adquiridas⁴.

La baja exposición solar es el factor más determinante ya que el 90% del aporte de vitamina D proviene de la síntesis cutánea. La baja exposición solar está asociada con los estilos de vida, la pigmentación cutánea, el vivir en latitudes alejadas del Ecuador y con las prácticas culturales y religiosas asociadas con la utilización de indumentarias que tapan la mayoría del cuerpo. Las mujeres, los ancianos y los individuos de raza negra son los grupos con mayor riesgo de presentar déficit de vitamina D. La radiación ultravioleta (UVR) juega un rol fundamental en muchas funciones biológicas, como así también en la salud humana, siendo la exposición solar de la piel el principal factor para la foto conversión de la vitamina D⁵. Los niveles de vitamina D se encuentran estrechamente relacionados con la radiación UV, la latitud y las estaciones. Los habitantes de latitudes medias y altas experimentan un ciclo estacional en las concentraciones de 25 OH vitamina D. La producción anual de vitamina D aumenta un 50% por cada 10 grados de disminución de la latitud. Las deficiencias de vitamina D son más comunes en latitudes más altas sobre todo en invierno^{6,7}. Esta deficiencia podría tener consecuencias importantes no sólo para la salud ósea, sino que posiblemente podría tener un papel en las enfermedades autoinmunes, neoplásicas, infecciosas y cardiovasculares, por lo que hoy sabemos que el aumento de vitamina D aumenta la respuesta inmunológica, potenciando la eficacia antibacteriana y ejerciendo también un efecto de protección frente al envejecimiento y ciertos procesos tumorales⁵.



Ergocalciferol
Vitamina D2



Colecalciferol
Vitamina D3

2 - Metabolismo de la Vitamina D.

La vitamina D3 o colecalciferol se genera en la piel de los animales superiores por efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar, a partir del 7-deshidrocolesterol. Un proceso parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D2 o ergocalciferol. Hay pocos alimentos ricos en vitamina D (huevos, algunos pescados marinos como la sardina, el atún y la caballa, leche, manteca, hongos). Cualquiera fuese el origen de la vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico), durante su paso por hígado es hidroxilada en posición 25.

La 25-hidroxivitamina D, 25-OHD o calcidiol es el sustrato de la 1-alfa hidroxilasa, enzima normalmente operante en el parénquima renal, que lo convierte en 1 alfa,25-dihidroxivitamina D, o calcitriol, que es el metabolito activo. Esta reacción resulta estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), los estrógenos y la hipofosfatemia, entre otros factores, y resulta inhibida por su propio producto, el calcitriol, la calcitonina, el fosforo, y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). El calcidiol se encuentra en suero en concentraciones del orden de ng/ml, mientras el calcitriol está en cantidades de pg/ml. La proteína específicamente encargada del transporte plasmático de la vitamina D y sus metabolitos es la DBP (D Binding Protein), de la familia de la albumina. Esta tiene alta capacidad (está saturada en menos del 5% en humanos) y alta afinidad por la vitamina, particularmente por los metabolitos 25-hidroxilados⁸.

El metabolito que se usa para evaluar el estatus de la vitamina D corporal es el calcidiol, sobre todo porque aun en situaciones de hipovitaminosis severa, el nivel de calcitriol se mantiene dentro del rango normal, a expensas de un hiperparatiroidismo secundario. La vitamina D se almacena en los tejidos, sobre todo en hígado, músculos y grasa. Las personas que se exponen poco al sol,

las de piel oscura, las que habitan en latitudes elevadas y los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir hipovitaminosis D.

Acciones clásicas de la vitamina D incluyen la regulación de la homeostasis del calcio y el desarrollo y mantenimiento del esqueleto. Su función biológica es mantener los niveles de calcio y de fósforo dentro del rango normal, mediante la absorción intestinal de calcio y la liberación de calcio y fósforo de los huesos. Niveles séricos bajos de vitamina D se han asociado con el desarrollo de raquitismo y osteomalacia como así también a la pérdida de masa ósea, fracturas y caídas. Sin vitamina D, solo el 10-15% del calcio y el 60% del fósforo de la dieta son absorbido^{5,12}. El organismo de un adulto contiene en promedio 1000 a 2000 mg de calcio. La mayor parte del calcio corporal se localiza en el hueso (98-99%); el 1-2% en los tejidos blandos y el 0,1% en el líquido extracelular (LEC). El calcio plasmático representa el 0,03% del calcio total del organismo y puede dividirse en tres fracciones:

- a- 40-45% unido a proteínas de la sangre (principalmente albumina, que representa el 80% de la proteína fijadora de Ca) en una relación 0,8 a 1 mg/dL de calcio por 1,0 g/dL de albumina.
- b- 45% en forma ionizada o libre: fisiológicamente activa y regulada por las hormonas calcitropas.
- c- 10-15% forma difusible no ionizada: unida a iones orgánicos e inorgánicos como sulfato, lactato, citrato y fosfato

Los requerimientos diarios de calcio varían según la edad. La absorción intestinal y la eliminación renal son los procesos fundamentales que intervienen en el balance de calcio, siendo el hueso el principal efector de este balance. La deficiencia puede deberse a su baja ingesta dietaria, baja absorción o pérdida excesiva. El fosforo es un componente principal de la hidroxapatita cálcica, en el organismo se encuentra aproximadamente entre 700 mg a 1000 mg de fosforo. De esto, un 80% se encuentra en el hueso, un 10% en el músculo estriado y el 10% restante se encuentran en el líquido intracelular y extracelular. La regulación de la homeostasis fosfo- cálcica está estrechamente asociada y se vincula con hormonas calcitropas (PTH, Calcitriol y Calcitonina) que actúan a nivel de intestino, hueso y riñón.

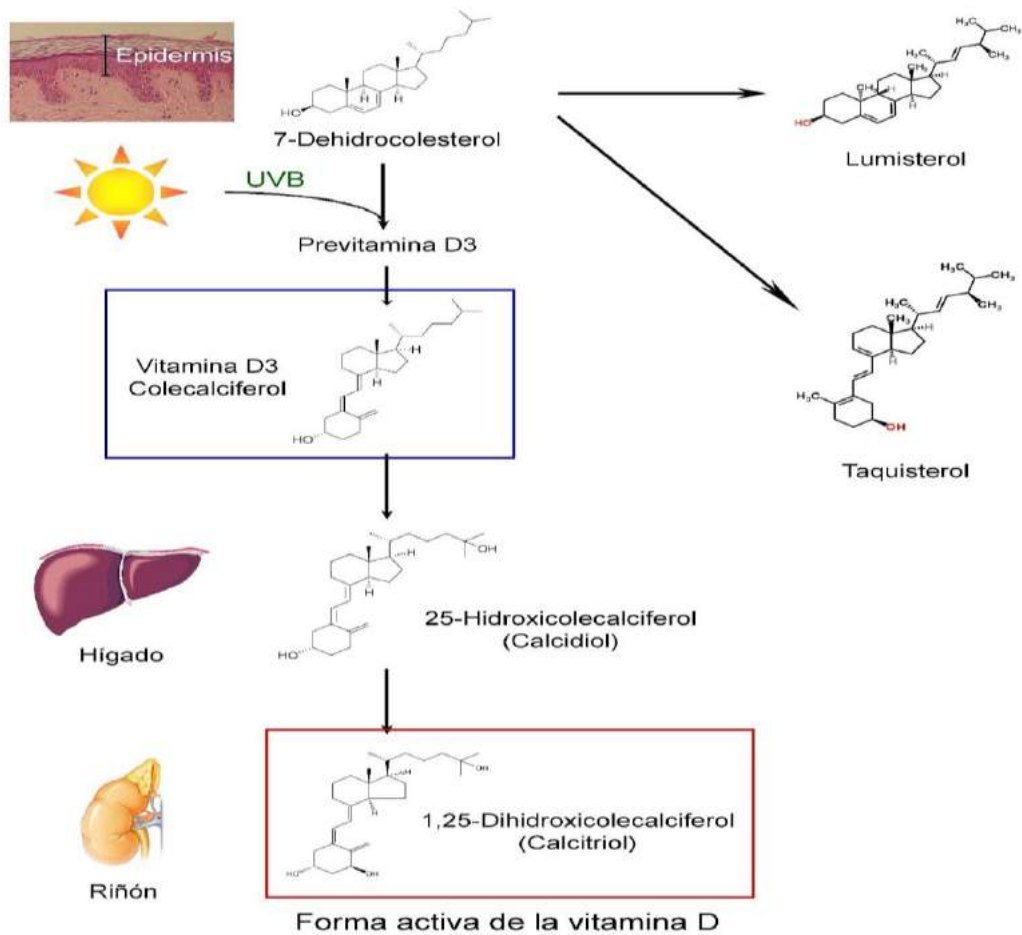


Figura 1: síntesis de vitamina D. (adaptado de de Holick MF. 2006)

3 - Acción funcional de la Vitamina D

Dentro de las funciones de la vitamina D se pueden distinguir dos categorías: en primer lugar están las acciones clásicas que se conocen desde hace mucho tiempo y que se centran fundamentalmente en el papel de la vitamina D como un regulador clave en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. Además de estas acciones clásicas se encontró que la vitamina D ejercía una acción reguladora sobre una gran variedad de tipos celulares no relacionados con la homeostasis del calcio; como neuronas, células hematopoyéticas, células epiteliales, linfocitos, células de los islotes pancreáticos y hasta células tumorales; como consecuencia, se han añadido funciones nuevas como la capacidad de regular la proliferación y diferenciación de epitelios funcionales como el de la piel y también de células malignas; la modulación de la respuesta inmunitaria y la capacidad de un efecto atenuante sobre el dolor musculoesquelético difuso⁵.

3-1 Vitamina D y homeostasis del calcio

El ión calcio es un componente estructural básico del esqueleto que se asocia con el colágeno y hace que el tejido óseo tenga una gran resistencia. Sin embargo, esa no es su única función, sino que este ion desempeña un papel clave en una gran variedad de procesos celulares tan importantes como la contracción muscular, la coagulación sanguínea, la regulación de la activación enzimática, la excitabilidad celular, la transmisión de mensajes, la secreción hormonal y la permeabilidad de las membranas. Por lo tanto; el control preciso de la concentración de calcio en los líquidos extracelulares es un elemento crucial para el funcionamiento correcto del organismo y por ello existe una regulación muy precisa y estricta que asegura que este ion presente una concentración prácticamente constante, con independencia de las variaciones producidas por la ingestión y la excreción.

Los niveles de calcio se mantienen dentro de unos márgenes precisos mediante un mecanismo de retroalimentación que implica a la vitamina D junto con dos hormonas antagónicas, la PTH y la calcitonina. Normalmente existe un equilibrio entre la absorción intestinal neta y las pérdidas de calcio a través de la orina; permaneciendo constante el calcio extracelular e intercambiándose, con balance cero, calcio extracelular y calcio óseo.

Si la concentración de calcio en plasma baja esta disminución actúa como señal que es captada en las glándulas paratiroides, que producen como respuesta un incremento en la secreción de PTH. La PTH actúa sobre dos órganos diana principalmente; hueso y riñón. En el hueso la PTH estimula el paso de los osteoclastos desde la forma inactiva o un estado de alta actividad que da lugar a un proceso muy activo de degradación de la matriz ósea a nivel del borde fruncido, la estructura celular específica de estas células.

La degradación de la matriz conlleva la liberación de calcio y fosfato y el paso de estos iones a los capilares sanguíneos. Este proceso tiene lugar principalmente a nivel del tejido óseo esponjoso; donde el área superficial de contacto entre los osteoclastos y el tejido óseo es máxima⁹.

4-Efectos de la Vitamina D.

4-1 Sobre el intestino.

El sistema endócrino de la vitamina D tiene como actor principal a una hormona esteroide, el calcitriol. Este actúa sobre el intestino por vía genómica y no genómica. La vía genómica sigue un mecanismo muy bien caracterizado, semejante al de otros esteroides. La hormona se liga a un receptor: una proteína intracelular de alta afinidad presente en el núcleo, que se activa por este fenómeno. El complejo hormona-receptor se liga a secuencias reguladoras del ADN nuclear y controla la transcripción de ARN mensajeros específicos que a su vez controlan la

síntesis de proteínas específicas (osteocalcina, fosfatasa alcalina, colágeno, calbindina D, etc). La calbindina D promueve la absorción de calcio por difusión facilitada: ligamento del calcio en el borde del cepillo o superficie luminal (que se incorpora por canales de calcio o por transportadores) y traslado del complejo calbindina -Ca a la membrana basal donde transfiere el ión a una bomba Ca-ATPasa que lo vuelca a la circulación^{5,9}.

Mediante la modulación de la concentración citosólica del calcio y la síntesis de protooncogenes regula, además la proliferación y diferenciación celular. Los efectos sobre la proliferación y diferenciación celular son evidentes 1 a 2 horas después de la unión de la hormona al receptor. El proceso de proliferación y diferenciación celular se manifiesta en el aumento del número y en el perfeccionamiento de las funciones de las células de las microvellosidades.

La vía no genómica modula un transporte rápido de calcio llamado Transcaltaquia que involucra la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana, transporte vesicular de calcio asociado a la polimerización de micro túbulos que marcan el camino entre membranas⁵⁻⁹

4 -2 -Efectos óseos de la vitamina D.

El calcitriol posee una acción similar a la parathormona al estimular la resorción ósea rápidamente ante una disminución de la calcemia iónica, para favorecer su normalización.

La vitamina D favorece la cantidad y calidad ósea, por los siguientes mecanismos: disminuye la reabsorción ósea inducida por PTH y citokinas, aumenta la formación de hueso cortical, disminuye la porosidad cortical, aumenta el número y la función de los osteoblastos a través de la inducción de factores de crecimiento óseo y de la síntesis de proteínas de la matriz ósea. Además, aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de micro fracturas, ya que sostiene la vitalidad y la función de los osteocitos⁵.

Los osteoblastos expresan 1-alfa hidroxilasa y también 24-hidroxilasa, en cultivos de osteoblastos, la 25 OHD permite la síntesis de osteocalcina, y sus niveles se correlacionan con los de calcitriol en el medio^{2,6}.

La carencia de vitamina D disminuye la función de los osteoblastos, induce osteoclasto génesis mediada por el RANKL generando pérdida ósea. La deficiencia de vitamina D también se asocia con un mayor cociente RANKL/osteoprotegerina, el mecanismo humoral responsable de la mayor actividad resortiva. El calcitriol es un inductor del VDR y de la fosfolipasa C (PLC) en células óseas en cultivo. Muy recientemente se ha demostrado en cultivos de osteoclastos que la 25 OHD induce la expresión de 1-alfahidroxilasa, sustentando la hipótesis de que la vitamina D tiene un efecto modulador sobre estas células^{2,5,9}.

Otras células que reciben el mensaje de la vitamina D son los condrocitos, y es posible que entre las funciones de éstos esta controlar la actividad de los osteoclastos: los condrocitos estimulados

por el calcitriol sintetizan el ligando del RANK (RANKL), y este estimula la osteoclasto génesis. La inactivación del VDR en condrocitos reduce la expresión del FGF-23, hormona expresada habitualmente por los osteoblastos (son conocidos la acción del FGF-23, capaz de inhibir un transportador tubular renal de fósforo, y su efecto reductor de la síntesis de calcitriol). Se puede concluir que la señalización a través del VDR en condrocitos es importante para la función de los osteoclastos y para una correcta homeóstasis del fósforo.

Clásicamente se acepta que la hipovitaminosis D impide la normal mineralización del osteoide y lleva a una severa enfermedad ósea, la osteomalacia o el raquitismo, siendo este la expresión clínica en niños del mismo proceso histopatológico conocido como osteomalacia.

La vía no genómica modula un transporte rápido de calcio llamado Transcaltaquia que involucra la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana, transporte vesicular de calcio asociado a la polimerización de micro túbulos que marcan el camino tráfico entre membranas.

El receptor de membrana de la vía no genómica es peculiar porque es afín con el del citosol (ligan el mismo esteroide: 1,25 dihidroxivitamina D), pero con diferente dominio proteico para la unión.

Los procesos que participan en la absorción intestinal de calcio representan el primer paso para el ingreso del calcio en la dieta en los procesos fisiológicos que contribuyen tanto al crecimiento del esqueleto como en la homeóstasis cálcica intra y extracelular.

Existe una gran variación en la ingesta cálcica del hombre (300 – 1.500 mg/día) y en las necesidades fisiológicas a través de la vida (crecimiento, pubertad, gestación, lactancia, menopausia y envejecimiento).

Para asegurar la recuperación del calcio de la dieta diaria, es necesario que el intestino se adapte simultáneamente a las modificaciones fisiológicas y a la dieta. Estos procesos son perfeccionados por el sistema endócrino del colecalciferol ⁵

4-3- Efectos renales de la vitamina D.

El calcitriol potencia el efecto de la PTH para facilitar la reabsorción del calcio en el túbulo contorneado distal, aumentando el número de receptores a PTH y su afinidad por la hormona. Además la vitamina D aumenta la síntesis de calbindinas y del canal epitelial del calcio (TRPV5) en túbulos distales. Otro efecto renal importante del calcitriol es la inhibición de la 1-alfa hidroxilasa y la inducción de la 24-hidroxilasa. Además el calcitriol estimulando el FGF-23, participa en la regulación del metabolismo del fósforo ⁸.

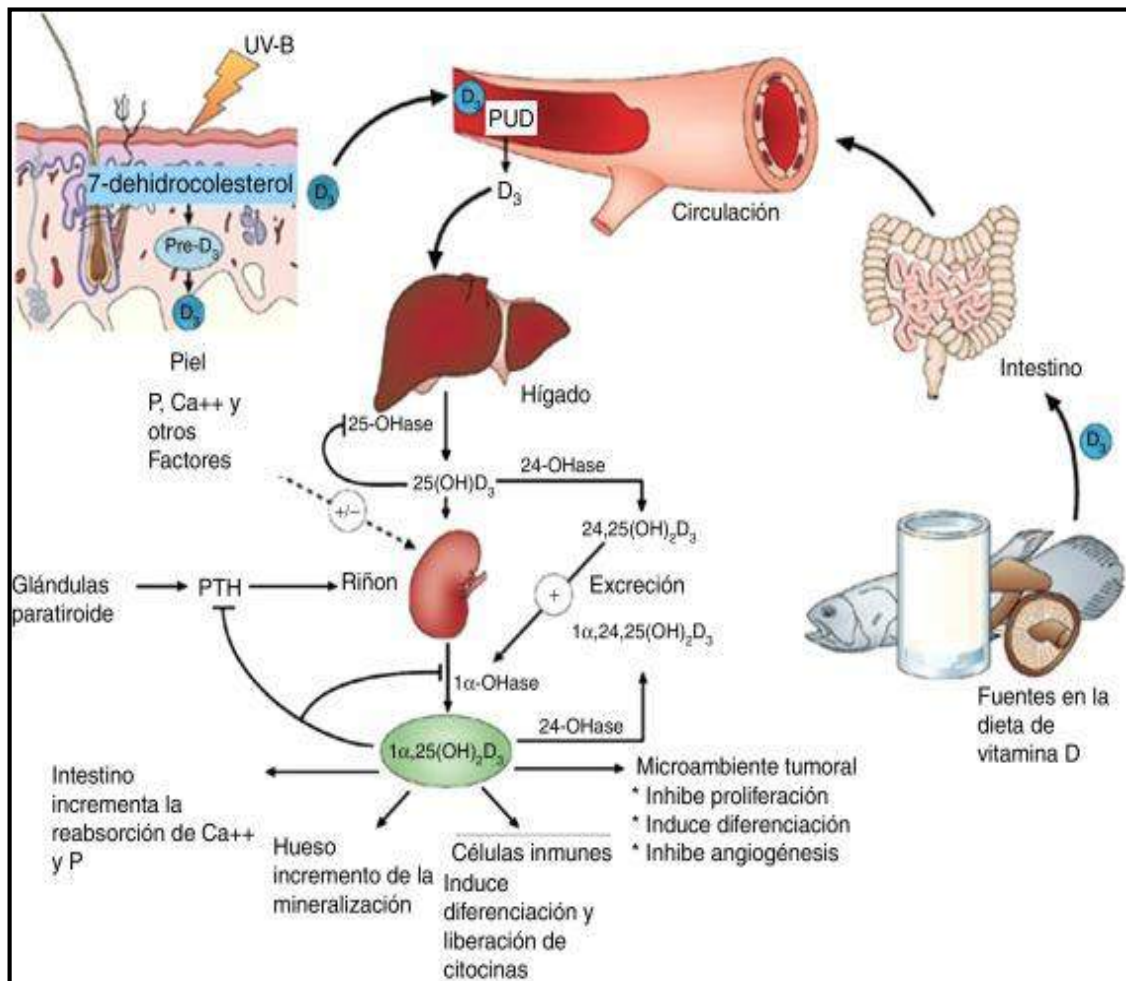


Figura 2: La fotoproducción y el metabolismo de la vitamina D y los diversos efectos biológicos de la 1,25(OH)₂D₃ sobre el calcio, el fósforo, y el metabolismo óseo. La vitamina D proveniente de la piel a través de la exposición a la radiación UVB o la dieta en forma de vitamina D₂ o vitamina D₃; una vez en la circulación es convertido por 25-hidroxilasa (25-OHase) en el hígado a 25(OH)D₃. En los riñones gracias a la 1-hidroxilasa, la 25(OH)D₃ es hidrolizada a 1,25(OH)₂D₃. La 1,25(OH)₂D₃ mejora la absorción intestinal de calcio y fósforo y estimula la expresión de RANKL en los osteoblastos que interactúan con su receptor RANK en los preosteoclastos para inducir la actividad osteoclástica madura, que libera el calcio y el fósforo (HPO₄) hacia la circulación. Además, la 1,25(OH)₂D₃ inhibe la 1-OHase renal y estimula la expresión de la 25(OH)D₃-24-hidroxilasa renal (24-OHase). La 24-OHase permite la destrucción de la 1,25(OH)₂D₃ en un ácido calcitrico metabolito inactivo soluble en agua (adaptado de Holick MF. 2006).

2 Epidemiología y Patología de la carencia de la vitamina D.

La hipovitaminosis D, definida por los niveles bajos de 25(OH)D circulante, donde la clasificación del estado nutricional de vitamina D ha variado en los últimos años; la más aceptada en la actualidad es la que considera como niveles de deficiencia de vitamina D a aquellos de 25OHD < 20 ng/ml, aclarando que muchos expertos opinan que los niveles óptimos de 25OHD son de 30 ng/ml, tanto por su efecto en las acciones clásicas sobre el metabolismo mineral como en las no clásicas para la salud general ^{2,12}.

Actualmente, basándose en los niveles sanguíneos de 25 (OH) D se han adoptado las siguientes definiciones: se consideran óptimos los niveles superiores a 30 ng/ml, tanto para las acciones clásicas como para las no clásicas.

- Se consideran “insuficientes” cuando están entre 20 y 29 ng/ml.
- Se consideran “deficientes” cuando están entre 10 y 19 ng/ml.
- La deficiencia se considera severa cuando los niveles están por debajo de 10 ng/ml

Si bien los estudios no son siempre comparables, ya que han utilizado diferentes técnicas de medición de 25(OH) D, y éste es un metabolito cuya cuantificación puede presentar variaciones según el método utilizado¹³.

El conocimiento del estado nutricional de los individuos respecto a los nutrientes como calcio, fósforo y vitamina D, será de gran utilidad para la detección temprana, tratamiento y así evitar posibles complicaciones de la hipovitaminosis D en esta población.

6. Deficiencia de vitamina D y factores de riesgo cardiovascular

La vitamina D también ejerce efectos sobre el sistema inmunológico, microendocrino de la vasculatura y en la prevención de distintos tipos de cáncer. Sus acciones a nivel del sistema cardiovascular están fundamentadas en estudios que sugieren la ingesta de vitamina D para prevenir patologías, tales como la aterosclerosis, hipertensión (HTA), resistencia a la insulina, hiperglicemia; factores de riesgos esenciales en la aparición del síndrome metabólico (SM) y la diabetes (DBT)¹⁴.

El SM combina una serie de factores genéticos que asociados al estilo de vida aumentan la predisposición a eventos cardiovasculares, los cuales pudieran estar relacionados (directa o indirectamente) con la deficiencia de vitamina D.

La influencia ejercida por la vitamina D sobre la secreción de insulina puede seguir varias vías: estimula las células β mediante un incremento en las concentraciones intracelulares de calcio a través de canales de voltaje no selectivos, produciendo una activación de las endopeptidasas dependientes de calcio dando lugar a un clivaje que facilita la conversión de proinsulina a insulina.

El calcio no sólo es necesario para la biosíntesis de insulina, sino también para la glicólisis de las células β , siendo esencial en la señalización de la concentración de glucosa circulante. La vitamina D también ejerce efectos en la secreción de insulina por estimulación de su síntesis mediante la activación de proteínas a nivel de los islotes pancreáticos^{14,15}.

Se han hallado concentraciones bajas de 25(OH)D en pacientes con infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, diabetes con enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. Recientemente, se ha analizado la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la concentración sérica de 25(OH)D en los 15.088 sujetos de la cohorte americana del Third National Health and Nutrition Examination Survey. En este estudio transversal, los niveles de 25(OH)D mostraron una relación inversa con la hipertensión, la diabetes, la hipertrigliceridemia y la obesidad^{14,15}.

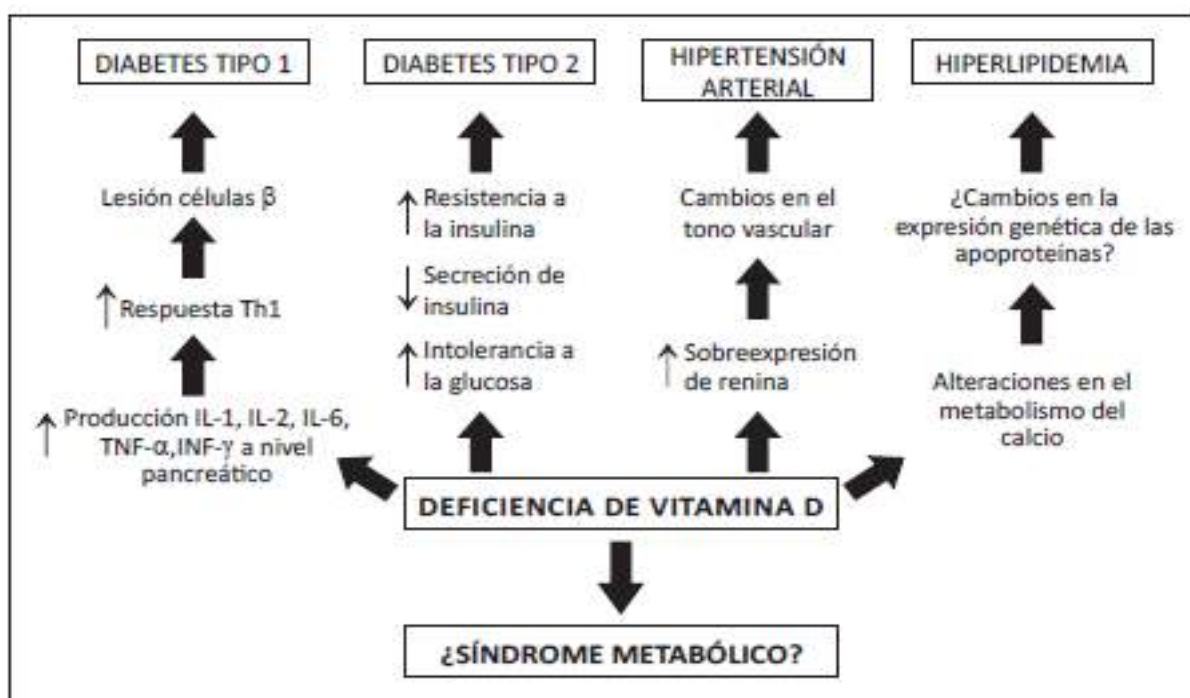


Figura 3: papel de la vitamina D en el desarrollo de factores de riesgo que condicionan al síndrome metabólico (adaptado de Querales y col.2015)

II- OBJETIVOS

Objetivo general:

- Analizar el comportamiento de la vitamina D en mujeres adultas que concurren a la Clínica Tajy de Encarnación, República del Paraguay.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres adultas y evaluarlas en relación a su estado de pre y post menopausia.
- Correlacionar el déficit de vitamina D y el metabolismo fosfocálcico, en la muestra poblacional estudiada.
- Evaluar la asociación de factores de riesgo cardiovascular a la hipovitaminosis D en esta población de mujeres.

III- MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y diseño:

Se realizó un estudio Descriptivo, transversal.

Población:

Se estudiaron 120 mujeres, 61 de ellas en estado de pre-menopausia y 59 en pos-menopausia. Con mediana y percentiles 25 y 75 para edad de 48 (35-62) años. Todas ellas asistieron a la Clínica Tajy de Encarnación-Paraguay a consulta médica, de enero 2015 hasta marzo 2016.

Criterios de Inclusión:

Mujeres adultas que firmaron el consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

Mujeres embarazadas, con DBT, con HTA, nefropatías, enfermedades neoplásicas, patologías tiroideas, procesos inflamatorios o infecciosos, que se encuentren bajo tratamiento o suplemento de cualquier tipo.

Descripción del ámbito de estudio.

El trabajo se desarrolló en las instalaciones del Laboratorio de la Clínica Tajy de Encarnación Paraguay, donde se realizaron las encuestas, las extracciones sanguíneas y procesamiento.

Metodología de trabajo

Se cumplió a través de una secuencia predeterminada: a) reunión explicativa con personal del hospital; b) toma de presión arterial; c) encuesta personal; d) medidas de peso, talla y cintura; e) extracción de sangre; f) procesamiento de las muestras; g) entrega personalizada de resultados de laboratorio; h) ingreso de información en base de datos; i) devolución escrita integral a todas las mujeres que participaron del estudio.

Se midió la presión arterial en posición sentado, utilizando esfigmomanómetro de mercurio, luego de 15 minutos de reposo, según la American Heart Association. Se realizaron dos mediciones en el brazo derecho con intervalos de 5 minutos entre cada medición, considerando al primer y último ruido de Korotkoff como valores de la presión arterial (PA) sistólica y diastólica, respectivamente, las dos mediciones fueron promediadas.

El peso, en kg, fue determinado en balanza de pie con altímetro, la talla se midió en metros y centímetros, en posición de pie, con el paciente sin calzado ni objetos en la cabeza, en posición Frankfür, con los talones juntos, los hombros relajados y ambos brazos al costado del cuerpo; luego de realizar una inspiración profunda. Con las medidas de peso y talla se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC), considerando normopeso cuando el $IMC \geq 18,50 \text{ kg/m}^2$ y $< 25 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso: $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y $< 30 \text{ kg/m}^2$ y obeso: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

La circunferencia de cintura, se midió en centímetros y milímetros, en el punto medio de la zona abdominal entre el último arco costal y la cresta iliaca con una cinta métrica inextensible, según criterios de la OMS.

Variables analizadas y criterios diagnósticos.

-Edad: se obtuvo el dato a través de la encuesta personal consignándola en años y corroborándola a través del registro de la fecha de nacimiento. Para el análisis estadístico se trató a la variable como cuantitativa continua.

-Índice de Masa Corporal (IMC): La variable fue tratada como cuantitativa continua.

-Obesidad abdominal: Se consideró como punto de corte: mujeres ≥ 88 cm. Se categorizó en forma binaria.

-Presión arterial: Se consideró hipertenso al individuo con dos mediciones superiores a 140/90 mm de Hg o que estuvieran recibiendo medicación anti hipertensiva. La variable fue categorizada en forma binaria.

-Pos-menopausia: amenorrea mayor a un año.

Definiciones de criterios clínicos:

El criterio para definir SM del ATPIII (el adulto con tres o más de los siguientes parámetros es clasificado como portador del SM): triglicéridos ≥ 150 mg/dl, colesterol de HDL ≤ 40 mg/dl en hombres y ≤ 50 mg/dl en mujeres, presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg, circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres y glucemia ≥ 110 mg/dl o en tratamiento hipoglucemiante.

Muestras:

-Obtención de suero: se obtuvieron 10 ml de sangre, por punción venosa, de la vena antecubital después de 12 horas de ayuno. Se colocaron 10 ml en un tubo primario con separador de fases, los sueros fueron separados por centrifugación dentro de las dos horas de su obtención y procesados en el día.

Determinaciones en suero:

La 25-hidroxi vitamina D se realizó por el Método E.L.F.A, que es un método cuantitativo automatizado; que permite la determinación inmunoenzimática de la 25-OH vitamina D total en suero. El principio del análisis asocia el método inmunoenzimático por competición a una detección final por fluorescencia.

La concentración sérica de **glucemia** (Coeficiente de Variación entre-ensayos (CV= 2,43%), y **triglicéridos** (CV= 2,45%) se determinaron utilizando métodos enzimáticos colorimétricos con

colorimetría final según Trinder. El **col-HDL** (CV= 3,41%) se determinó por precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico y medición enzimática del colesterol en el sobrenadante. La concentración sérica de **calcio** (CV= 1,93 %) se determinó por un método colorimétrico directo de punto final. La concentración sérica de **fósforo** (CV= 3,2 %) se determinó por un método colorimétrico de punto final fotométrico, donde el fósforo reacciona con molibdato en un medio fuertemente ácido para la formación de un complejo y medición de la absorbancia de este complejo que es directamente proporcional a la concentración del fósforo.

Todas las muestras fueron procesadas en un analizador automático Biosystem A15.

Controles de calidad:

Se trabajó con controles de calidad interno de pool de sueros preparado en el laboratorio. También se realizó control de calidad externo Riqa; por suscripción a la Asociación de Bioquímicos del Paraguay e Internacionalmente y el Comité Nacional Asesor del Control de Calidad del Reino Unido (NQAAP, por sus siglas en inglés).

Reparos Éticos:

Todos los participantes del estudio fueron debidamente instruidos acerca de sus derechos como pacientes, así como de la confidencialidad de los datos, y firmaron su consentimiento antes de iniciar el estudio, basado en la declaración de Helsinki. El proyecto cuenta con la aprobación de las autoridades de la institución.

A todas las pacientes que participaron del estudio se les entregó sus resultados y fueron asistidos por su médico clínico de cabecera.

Análisis estadístico:

Se describieron las variables cualitativas mediante porcentajes e intervalos de confianza del 95%. Se determinó sus distribuciones con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas, según correspondió, se describió a través de media y desvío estándar o mediana y percentiles 25 y 75.

Según tipo de variable y distribución de la misma se utilizaron para su comparación la prueba de chi-cuadrado o la U de Mann-Whitney y para correlación Spearman. Para establecer los riesgos se utilizó el Odds ratio.

Se trabajó con los programas estadístico Epi Info 6.04d y SPSS versión 20.0. Todos los análisis fueron realizados con un nivel de significación <0.05 y un nivel de confianza del 95%.

IV- RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características de la población del estudio. Al comparar entre mujeres pre y post menopáusicas, encontramos diferencia significativa con edad, PAS, circunferencia de cintura, glucemia, concentración de colesterol-HDL, concentración de triglicéridos e índice TG/Col-HDL ($p < 0,001$).

Tabla N° 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LA POBLACION DE MUJERES DEL ESTUDIO (n=120)

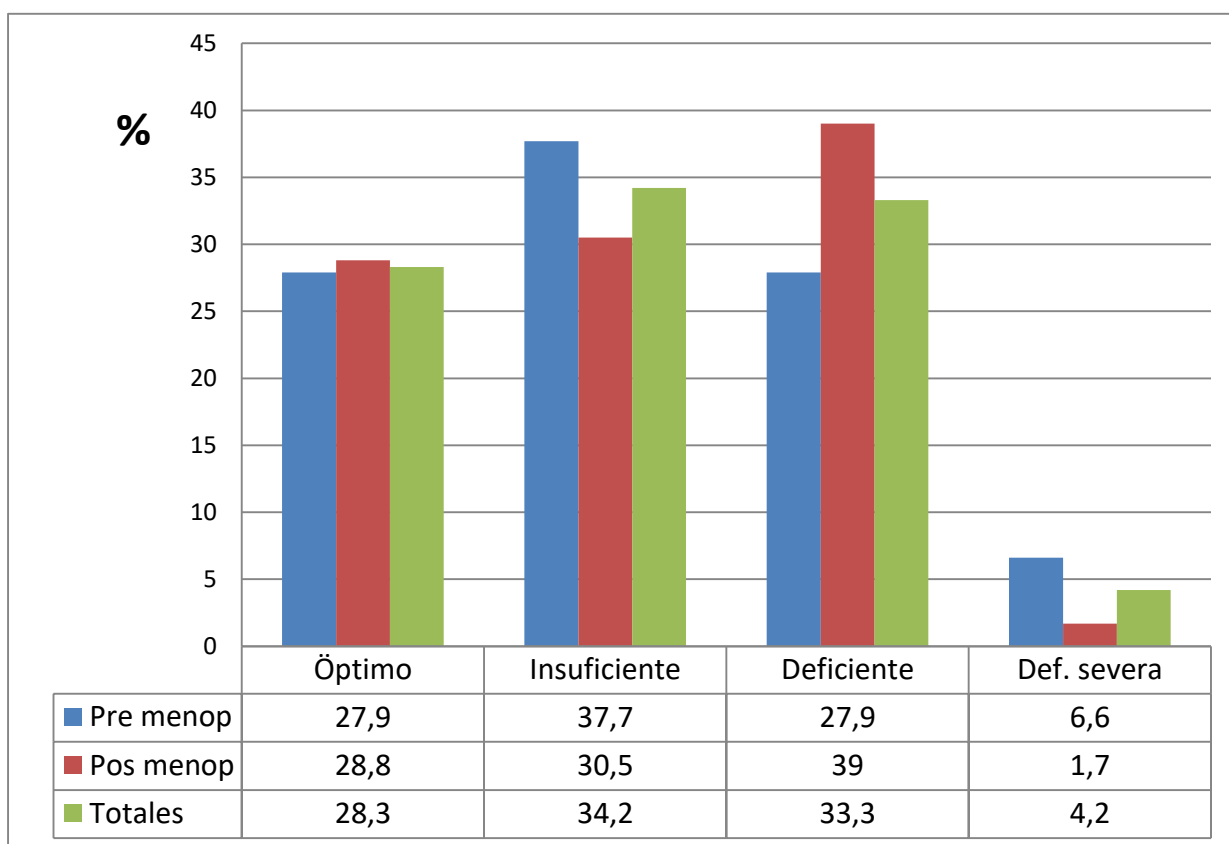
VARIABLES	Mediana (p25-p75)		
	Pre-menopáusicas (n=61)	Pos-menopáusicas (n=59)	Totales
Edad (años)*	35 (31-40)	62 (56-68)	48 (35-62)
PAS (mmHg)*	130 (120-130)	140(130-150)	130 (130-140)
PAD (mmHg)	70 (60-70)	80 (70-80)	70 (70-80)
Circunferencia de cintura (cm)*	95 (86,7-98,2)	99(82-110,5)	96 (85,2-102)
Índice de masa corporal*	25,7 (22,9-27,6)	28,6 (25,6-31,6)	26,5 (24,5-29,9)
Vitamina D (ng/ml)	24,4 (17,2-30,5)	22,1 (17,7-30,9)	22,6 (17,5-30,5)
Calcio (mg/dl)	8,8 (8,2-9,1)	8,7 (8,2-9,4)	8,8 (8,2-9,2)
Fósforo (mg/dl)	3,1 (3 -3,5)	3 (2,7-3,5)	8,8 (8,2-9,2)
Glucosa (mg/dl)*	84 (76-94)	93 (87-105)	90 (78-98)
Col-HDL*	43 (37-52)	40 (32-49)	42 (34-52)
Triglicéridos(mg/dl)*	156 (112-188)	172 (141-196)	166 (117-194)
Triglicéridos/col-HDL*	3,16 (2,3-4,3)	4 (3,1-5,9)	3,7 (2,7-5,4)

Referencias: PAS: presión arterial sistólica - PAD: presión arterial diastólica –Col: Colesterol- HDL: lipoproteína de alta densidad– p25: percentilo 25 - p75: percentilo 75 * Test U de Mann-Whitney: $p < 0,001$

El 65% (n=78) de las mujeres del estudio tenían SM. 46% eran premenopáusicas y 54 % posmenopáusicas. Sin diferencias significativas entre estos grupos ($p=0,162$)

El 72% (n=86) de esta población de mujeres tenía niveles bajos de vitamina D. Dentro de las mujeres pre-menopáusicas se encuentra el mayor porcentaje de mujeres con deficiencia severa de vitamina D (gráfico N°1).

Gráfico N°1: DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO AL ESTATUS DE VITAMINA D EN MUJERES PRE Y POS MENOPAUSICAS (n=120)



Referencias: Pre menop: pre menopáusicas-Pos menop: pos menopausicas- Def: deficiencia

Al comparar los dos grupos, encontramos diferencia significativa con la circunferencia de cintura, índice TG/col-HDL; glucemia, calcio y fosforo ($p < 0,001$) (tabla N°2).

Tabla N° 2: COMPARACIÓN DE GRUPOS CON Y SIN HIPOVITAMINOSIS D CON FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SU DEFICIT (n=120)

VARIABLES	Mediana (p25-p75)		
	Conc. vit D \geq 20 ng/ml (n= 74)	Conc. vit D $<$ 20 ng/ml (n= 46)	p
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	27 (24 – 29)	28(25 – 31)	NS
Circunferencia de Cintura (cm)*	88 (78 – 98)	102 (92 – 112)	$< 0,001$
PAD(mmHg)	68 (65 - 71)	75 (70 - 80)	$< 0,001$
PAS (mmHg)	130 (120 - 140)	140 (130-150)	$< 0,001$
Calcio (mg/dl)*	9,2 (8,7 – 9,6)	8,2 (8 – 8,4)	$< 0,001$
Fósforo (mg/dl)*	3,2 (3 – 3,5)	4,1 (2,5 – 3,1)	$< 0,001$
Glucemia (mg/ml)*	88 (79 – 97)	95 (78 – 112)	$< 0,001$
Triglicéridos(mg/dl)	156 (125 - 188)	155 (113 - 198)	NS
Triglicéridos/col-HDL*	3,6 (2,7 – 4,6)	4,8 (2,8-6,8)	$< 0,001$

Referencias: PAS: presión arterial sistólica - PAD: presión arterial diastólica – SM: síndrome metabólico - Col: Colesterol- HDL: lipoproteína de alta densidad– p25: percentilo 25 - p75: percentilo 75 -Estadístico de comparación: * *Test U de Mann-Whitney*

Las mujeres con concentraciones de vitamina D ≥ 20 ng/ml, el 61 % (n=45) tenían SM y aquellas con concentración de vitamina D < 20 ng/ml, 71% (n=33) presentaban SM. Sin diferencia significativa entre estos grupos ($p=0,222$).

Al evaluar la concentración de vitamina D, se encontró que había correlación significativa con la medida de circunferencia de cintura, concentración de calcio y fósforo ($p<0.001$) (tabla N°3

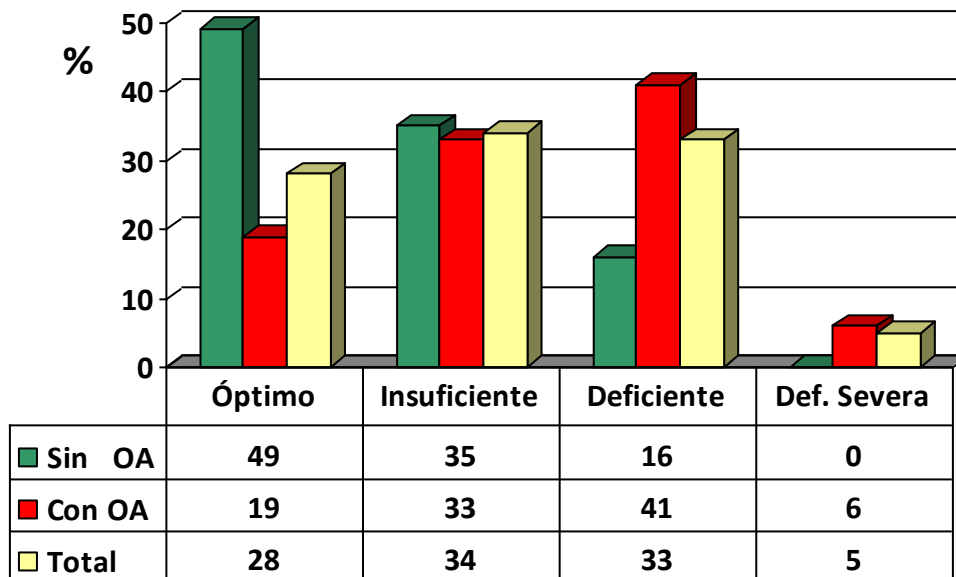
Tabla N° 3: CORRELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACION DE VITAMINA D CON FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SU DEFICIT, AL CALCIO Y FOSFORO (n=120

Parámetro	<i>rho</i>	<i>p</i>
Edad (años)	0,067	NS
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	- 0,157	NS
Síndrome metabólico	- 0,175	NS
Circunferencia de cintura (cm)	- 0,398	< 0.001
Calcio (mg/dl)	0,636	< 0.001
Fósforo (mg/dl)	0,385	< 0.001
Triglicéridos (mg/dl)	- 0,162	NS
Triglicéridos/Col-HDL	0,096	NS

Referencias: Rho de Spearman. NS: no significativo

El mayor porcentaje de mujeres presentaba obesidad abdominal y niveles bajos de vitamina D (gráfico N°2)

Gráfico N° 2: ESTATUS DE VITAMINA D Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD ABDOMINAL (n=120)



Referencias: OA: Obesidad Abdominal- Def: deficiencia

Al dividir a la población según presentaban o no obesidad abdominal, se encontró que 40 mujeres con obesidad abdominal tenían niveles deficientes de vitamina D (<20 ng/ml). Calculando el riesgo OR= 4,80 (IC95% 1,814 - 12,735)

IV- DISCUSIÓN

Este trabajo ha permitido conocer el estatus de Vitamina D en mujeres adultas que concurren a la clínica Tajy de Encarnación Paraguay mediante la determinación de los niveles sanguíneos de 25 (OH) Vitamina D. Hemos encontrado que el 72 % de esta población de mujeres presentan hipovitaminosis D. Cuando evaluamos a estas mujeres y las dividimos en dos grupos de acuerdo a su estado de menopausia, se observó que el mayor porcentaje con insuficientes concentraciones de vitamina D eran pre-menopáusicas 38 % y que aquellas que tenían deficiencia de vitamina D el 39 % eran mujeres pos menopáusicas. No se halló diferencias significativas entre grupos, con respecto a concentración de vitamina D. Aunque llama la atención que el mayor porcentaje de mujeres con deficiencia severa de vitamina D eran pre-menopáusicas. La prevalencia de hipovitaminosis D encontrado en este estudio difiere de otro trabajo realizado en la Ciudad de Buenos Aires en la que se encontró una disminución de vitamina D de 57 % en una población de mujeres similar a la nuestra¹⁰.

En cambio en un trabajo realizado en la ciudad de Asunción, Republica del Paraguay, se hallaron valores similares a los del presente trabajo, en la que se encontró un déficit de vitamina D en un 75 %¹¹.

Los porcentajes hallados de hipovitaminosis D en este trabajo son en general superiores a lo esperado, al ser un país con clima sub-tropical, en el que tenemos un clima generalmente cálido a caluroso donde es mayor la intensidad de rayos UV; podemos expresar que nuestra población de estudio tendría una baja exposición a los rayos solares por el uso de protectores solares y que existiría escasa actividad física a lo largo del día⁸.

Con respecto a la hipovitaminosis D asociada al metabolismo fosfocálcico hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa, de las pacientes con hipovitaminosis D que también presentaban concentraciones de calcio y fósforo disminuidas. Esto se ve referenciado en la literatura, solo 10 al 15 % de calcio y el 60 % del fósforo de la dieta se adsorben en ausencia de vitamina D y esto mejora cuando las concentraciones de vitamina D se encuentran por encima de 30ng/ml^{16,17}.

Ratificando la importancia de la concentración de vitamina D que tiene un papel central en el metabolismo fosfocálcico, por lo que el aporte adecuado, ya sea a través de la dieta o por síntesis cutánea en respuesta a la luz solar, es esencial para la salud durante toda la vida^{1,2}.

Evaluando el presente trabajo, teniendo en cuenta ciertas características clínicas y bioquímicas hemos encontrado; que con respecto a la edad, numerosos autores reportan que la edad avanzada se asocia a una mayor prevalencia de hipovitaminosis D^{16,17}. En este trabajo, no se encontró diferencias en edad ni en su estado de pre o posmenopausia. Al contrario, valores inferiores a 8,1 ng/ml de vitamina D, deficiencia severa se encontró en mujeres pre-menopáusicas.

Con respecto a la presión arterial sistólica se determina la vinculación de la vitamina D a través del mecanismo de modulación del sistema renina angiotensina, registrando un aumento de la presión arterial sistólica^{18,19}.

Evaluando el dosaje de glucosa en sangre; numerosos estudios dirigidos a investigar la asociación entre la hipovitaminosis D y el riesgo a desarrollar diabetes, van en el mismo sentido y muestran una mayor incidencia de Diabetes en pacientes con hipovitaminosis D^{14,15}.

En el presente trabajo se halló diferencias significativas en la concentración de glucosa, donde la población con deficiencia de vitamina D presentaba valores más elevados.

Por otra parte; los datos obtenidos en este trabajo de investigación con respecto a las concentraciones de Tg y col HDL, se encuentran en concordancia con lo establecido por autores como Vogt y col, cuyos resultados hablan de la asociación de hipovitaminosis D con un característico perfil aterogénico, donde existen niveles elevados de TG o VLDL, con presencia de LDL pequeña y densa y la concentración de col-HDL disminuida²⁰. Dado que el cociente TG/col-HDL fue propuesto para identificar indirectamente la presencia de LDL pequeña y densa.

Similar perfil, encuentran otros autores, en individuos con obesidad abdominal y con sobrepeso, donde amplían este conocimiento previo y hablan de la asociación entre la hipovitaminosis D y una dislipidemia aterogénica¹⁸.

Es bien sabido que la obesidad, y en particular la obesidad abdominal, es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones¹⁶.

La prevalencia de la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas y, según los datos de la Organización Mundial de la Salud, el número de individuos con sobrepeso está aumentando continuamente. Recientemente se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D se ha asociado con la obesidad y otros componentes del síndrome metabólico (alteración del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, hipertensión) y que los pacientes obesos a menudo tienen bajos niveles de 25-hidroxivitamina D. Por otro lado la deficiencia de vitamina D se supone que contribuye a la acumulación de grasa. El tejido adiposo se considera ahora un órgano endocrino activo que libera una variedad de adipocinas, incluyendo leptina sérica y adiponectina. Se sabe que el desequilibrio adipocínico está asociado con el síndrome metabólico. Ahora es un hecho aceptado que los seres humanos obesos generalmente tienen bajo vitamina D. Varias vías vinculan la obesidad y la deficiencia de vitamina D. En primer lugar, las personas obesas con estilo de vida sedentario tienen una exposición limitada a la luz solar e incluso bajo la radiación ultravioleta que parecen haber disminuido la síntesis de pre-vitamina D en la piel^{18,19}.

Por otro lado, muchos investigadores coinciden en que la acumulación y almacenamiento de 25 (OH) D en el tejido adiposo conduce a una disminución del nivel de 25 (OH) D circulante y su catabolismo mejorado en el tejido adiposo convirtiendo 25 (OH) D a 24, 25-dihidroxivitamina D, el metabolito biológicamente inactivo¹⁹.

Además, es probable que la deficiencia de vitamina D contribuya al desarrollo de la obesidad, basada en la expresión de receptores de vitamina D en los adipocitos.

Curiosamente, Drincic y col., mostró que no sólo la cantidad elevada de masa grasa, sino incluso el tamaño total del cuerpo podrían estar vinculados con un bajo nivel de 25-hidroxivitamina D²².

Todo esto se relaciona con los hallazgos de autores sobre la relación que existiría entre la obesidad abdominal y la disminución de la vitamina D¹⁹⁻²³.

En el presente trabajo, llevado a cabo en el nosocomio privado en la ciudad de Encarnación Paraguay, encontramos una fuerte correlación inversa de la concentración de vitamina D y circunferencia de cintura, pero no se encontró correlación con el IMC ni con el síndrome metabólico.

Para poder evaluar más a fondo este hallazgo decidimos dividir a esta población de mujeres entre aquellas con y sin obesidad abdominal. Encontramos que todas las mujeres con deficiencia severa de hipovitaminosis D tenían obesidad abdominal, que más de la mitad de esta población tenía obesidad abdominal y niveles bajos de vitamina D, insuficientes. En esta población las mujeres con obesidad abdominal tienen 5 veces más riesgo de hipovitaminosis D de aquellas que tienen circunferencia de cintura < a 88 cm.

V- CONCLUSIONES

- A través de esta investigación, y analizando el comportamiento de la concentración de vitamina D en mujeres pre y pos menopáusicas encontramos que el 72 % de las mismas presentan hipovitaminosis D, en la que un 38 % eran mujeres pre menopáusicas y 39 % pos menopáusicas.
- Esta hipovitaminosis D tiene correlación significativa con las concentraciones de calcio y fósforo, como así también con otras variables como edad, presión arterial sistólica, glucemia y concentración de col-HDL.
- La deficiencia de vitamina D tiene asociación significativa con la obesidad abdominal, en esta población de mujeres.

Estas cifras alarmantes, conllevan a expandir el espectro de abordaje de las consecuencias de la hipovitaminosis D, no sólo las óseas sino también las relacionadas con sus acciones no clásicas. De ahí que es preciso que se lleven a cabo un mayor número de investigaciones que determinen si existe una asociación directa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo a padecer otras patologías; sobre todo en países latinoamericanos, donde la prevalencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular está alcanzando cifras alarmantes.

Son pocos los trabajos que se enfocan en estudiar etiologías relacionadas con la deficiencia de vitamina D, aun cuando existen evidencias de que su suplementación puede ser beneficiosa para la optimización de la respuesta en todos los procesos. Se hace necesario la comprensión y explicación de los mecanismos exactos que conllevan a la hipovitaminosis D y analizar la complementariedad de cada uno de los factores.

VI- BIBLIOGRAFÍA

- 1-Puche RC.** Sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en Argentina. *MEDICINA*. 2015; 75: 183-186.
- 2-Sanchez A.** Vitamina D. Actualización .*Rev. Med Rosario*. 2010; 76: 70-87.
- 3-Holick MF, Garabedian M.** Vitamin D, photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC, American Society of Boneand. Mineral Research. 2006; 129-137.
- 4-Binley N, Ramamurthy R, Krueger D.** Low Vit. D Status: Definition, prevalence, Consequences and Correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 (2) : 287 – 301
- 5-Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL.** Perspective. How many Women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*.1992; 7: 1005-1010.
- 6-Sanchez A, Puche R, Zeni S .** Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. *Revista Española*. 2003; 14-29 .
- 7-Shulze M, Linseisen J, Kroke A, Boeing H.** Macronutrientets, Vitamin, and Mineral Intakes in the EPIC-Germany Cohorts. *Annals of Nutrition and Metabolic*. 2001;45 :181-189
- 8-Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I.** Vitamin D across the lifecycle :Physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 : 50- 60.
- 9-Diaz S, Vernet N, Paladini A, Fuenzalida H, Deferrari G, Booth C.R, Cabrera S, Casiccia C, Dieguez M , Lovengren C, Pedroni J, Rosales A, V. R. Salovic.** Availabilityof vitamin D photo conversión weighted UV radiation in southern South America. *Photochem, Photobiol* .2011 ;10: 1854- 1700.
- 11-Arévalo C, Núñez M, Barcia R, Sarandria P, Miyazato M. **Déficit de Vitamina D en mujeres adultas de la Ciudad de Buenos Aires Medicina (B. Aires) v.69 n.6 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2.009.**
- 10-Bikle D, Adans J, Christakos S.** Vitamina D;Production, Metabolism; mechanism of action, and clinical requerements. En primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7ma edicion./ Rosen; C,editor principal. Washington D,C, y Soc for Bone mineral.2.008; 141- 149
- 12-Aquino A, Ojeda A, Colman N, Yinde Y, Acosta ME, Acosta Colmán , Duarte M.** Déficit de vitamina D en pacientes post-menopáusicas y su relación con el metabolismo fosfocálcico y la osteoporosis. Departamento de Reumatología, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción Paraguay .¹Instituto de Investigación de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción Paraguay. *Inst. Investig. Cienc.Salud*. 2.014; 12 (1).

- 13-Sanchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E.** Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2013; 50 (2) :140-156
- 14-Heaney R, Dowell MS, Hale CA, Bendich A.** Calcium absorption varies within the reference range for serum 25- hidroxí vitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22 :142-146
- 15-Querales M, Cruces I, Rojas S.** Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de Riesgo de Síndrome Metabólico? *Rev. Med. Chile.* 2010; 138: 1312 – 1318.
- 16- Botet, JP.** Vitamina D. ¿Un nuevo factor de riesgo cardiovascular? 2.010; 22 (2): 72 – 78.
- 17- Holick, MF.** Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs and Aging* 2007; 24(12):1017-1029.
- 18-Karanova,T.** Serum 25 (OH) and Adipokinas levels in people with abdominal obesity. 2013; 346:1169.
- 19- Jeong HY, Park KM, Lee MJ, Yang DH, Kim SH, Lee SY.** Vitamin D and Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2017; 15(1):1-11.
- 20- Vogt S, Baumert J, Peters A, Thorand B, Scragg R.** Efecto de la circunferencia de la cintura sobre la asociación entre 25-hidroxivitamina D y los lípidos séricos. *Presse Med.* 2013; 42(10):1334-1342.
- 21- Wagner A, Perez A, Calvo F.** Apolipoprotein B Identifies dislipidemia phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic tipo 2 Diabetic patients.1999; 22: 812-817
- 22- Drincic A, Armas L, Diest E, Heaney R.** Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status in obesity, *Obesity: Silver Spring* .2012; 20(04): 1444–1448.
- 23- Miñambres I.** Hipovitaminosis D. Relación con el síndrome metabólico y sus componentes. 2013; 5 (1):111-148.
- 24- Pinkas J, Bojar I, Gujski M, Bartosińska J, Owoc A, Racziewicz D.** Serum lipid, vitamin D levels, and obesity in perimenopausal and postmenopausal women in non-manual employment. *Med Sci Monit.* 2017; 21 (23): 5018-5026.

VIII- ANEXOS

ANEXO I

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR DEL ESTUDIO

Yo.....acepto participar en el Estudio del Déficit de Vitamina D en pacientes mujeres adultas, que llevará a cabo la Bqca. Yolanda Talavera: que se desempeña en el Laboratorio de la Clínica Tajy de Encarnación Republica del Paraguay.La misma me explico la importancia del control de esta vitamina y metabolitos, al estar relacionada con la salud ósea, sobre todo y en esta población de mujeres.

Durante el año 2.015, se me realizara una extracción de sangre, por única vez, para medir los siguientes analitos en mi sangre: vitamina D, calcio y fosforo. La misma se realizara en las instalaciones del Laboratorio Tajy.Se me ha explicado que esto es para un Trabajo de Tesis de la Especialidad de Bioquímica Clínica: Área Endocrinología de la Universidad Nacional de Misiones.

También, se me ha informado que la participación en este estudio es absolutamente voluntaria y que este estudio de investigación, considerando que los beneficios esperables para mi persona y para la población de las mujeres adultas de Encarnación Paraguay.

De tal forma que mis preguntas han sido contestadas y se me ha hecho saber que se otorgará la posibilidad de ampliar la información a mi sola solicitud.

Aclaro que he leído y entendido cada párrafo de este formulario, con los que he acordado.

Asimismo, expreso mi aceptación y compromiso de colaborar con la realización del estudio. Por lo mismo, autorizo la utilización con los fines a la que hubiere lugar y la publicación de los resultados obtenidos con fines científicos, teniendo en cuenta que participo voluntariamente y en la que me han garantizado la confidencialidad de todos mis datos.

Nombre.....

Apellido.....

Fecha:../../.....

Firma.....

ANEXO II.

Universidad Nacional de Misiones.

Trabajo de Tesis final para acceder al Título de Bioquímica Clínica Especialista en
Endocrinología.

*“Déficit de vitamina D en mujeres adultas que asisten a la clínica Tajy de Encarnación
Paraguay.”*

Nombre y Apellido:

Fecha de Nacimiento:

Edad:

Fecha última de Menstruación:

Medidas realizadas.

Presión arterial diastólica:.....mmHg

Presión arterial sistólica:.....mmHg

Peso:Kg.

Talla:.....mts.

Circunferencia de Cintura.....cm.

Laboratorio

Glucemia	
Vitamina D	
Calcio	
Fósforo	
Triglicéridos	
Col-HDL	
Índice TG/col-HDL	

.....
Bqca. Yolanda Talavera.

Reg. Prof. Nº 1.766

