



Revisión del concepto de «suficiencia e insuficiencia» de vitamina D

C. Gómez Alonso, M. Naves Díaz, M. Rodríguez García, J. L. Fernández Martín y J. B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

RESUMEN

Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, el metabolito circulante más importante del sistema hormonal de la vitamina D, son el mejor indicador del grado de repleción de los depósitos o estatus de la vitamina D. Sin embargo, todavía existe controversia respecto a las cifras de 25-hidroxivitamina D que deben considerarse valores normales. Hasta recientemente se ha aceptado que niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 5 ng/ml inducen osteomalacia, valores entre 5 y 10 ng/ml se asocian a hiperparatiroidismo secundario, y niveles por encima de 18 ng/ml podrían considerarse normales. La inadecuación con los resultados epidemiológicos y homeostasis del sistema vitamina D/ PTH en personas mayores ha llevado a proponer una clasificación menos conservadora que define como «de-seable» unos niveles > 40 ng/ml o > 100 nmol/l, hipovitaminosis D cuando la concentración se sitúa entre 20 y 40 ng/ml ó < 100 nmol/l, insuficiencia de vitamina D para concentraciones entre 10-20 ng/ml ó < 50 nmol/l y deficiencia de vitamina D para valores inferiores a 10 ng/ml ó 25 nmol/l.

De acuerdo con esta clasificación, en un estudio realizado recientemente en una muestra aleatoria de nuestra población se ha encontrado una alta prevalencia de niveles de vitamina D en rango de insuficiencia e hipovitaminosis que justifica una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en dicha población. En nuestro estudio, solamente el 15% de la muestra que, pese a la edad, conservaban una función renal excelente (creatinina sérica < 1 mg/dl en los hombres y $< 0,8$ mg/dl en las mujeres), no tuvieron valores elevados de PTH pese a tener valores de 25-hidroxivitamina D por debajo de los valores deseables. En el resto de la población, sólo niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 30 ng/ml ó 75 nmol/l fueron capaces de prevenir el hiperparatiroidismo. Estos valores de 25-hidroxivitamina D de la población general fueron superponibles a los observados en los 87 pacientes con trasplante renal a los que se les había cuantificado 25-hidroxivitamina D. Únicamente un 11,5% de los pacientes tuvieron niveles de 25-hidroxivitamina D por encima de 30 ng/ml, con una correlación similar con los valores de PTH.

En conclusión, en las personas en edad de riesgo de padecer enfermedades metabólicas óseas, los niveles de 25-hidroxivitamina D utilizados para definir el estado de repleción deben ser revisados para evitar estados de depleción relativa con el consecuente desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. Los valores de suficiencia de 25-hidroxivitamina D deben situarse por encima de 30 ng/ml, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: 25-hidroxivitamina D. Calcitriol. Hiperparatiroidismo. Insuficiencia renal crónica. Niveles normales de vitamina D.

Correspondencia: Carlos Gómez Alonso
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral
Hospital Central de Asturias
Julián Clavería, s/n.
33006 Oviedo
E-mail: cgomez@hca.es

REVIEW OF THE CONCEPT OF «SUFFICIENCY AND INSUFFICIENCY» OF VITAMIN D

SUMMARY

There has been a poor consensus in defining normal levels of 25(OH) D. It has been traditionally recognized that 25(OH)D serum levels below 5-7 ng/ml induce osteomalacia, serum levels below 10-12 ng/ml induce secondary hyperparathyroidism and osteoporosis, and serum levels above 18-20 ng/ml are usually considered normal or adequate. Due to the results obtained in several studies, a more functional classification has recently been proposed defining serum 25(OH)D levels > 40 ng/ml or > 100 nmol/l as «desirable», serum levels between 20 and 40 ng/ml or 50 and 100 nmol/l as hypovitaminosis D, levels between 10 and 20 ng/ml or 25 and 50 nmol/l as vitamin D insufficiency and 25(OH)D levels below 10 ng/ml or 25 nmol/l as deficient. These new cut-off levels, suggest that, in the past, we had been using a wrong statistical approach for defining «normal serum 25(OH)D levels».

In agreement with this new classification, in a recent study conducted in a random sample of our population, a high prevalence of low levels of 25(OH)D and secondary hyperparathyroidism was found. In our study, only in those people having «excellent» renal function, representing only 15% of the sample (serum creatinine < 1 mg/dL in men and < 0.8 in women, mean age of 68 years) hyperparathyroidism was not diagnosed despite observing 25(OH)D serum levels around 18-30 ng/ml or 45-75 nmol/l. In the remaining people (85% of the sample), who showed the expected serum creatinine increments according to their age, secondary hyperparathyroidism was avoided only if the serum 25(OH)D levels were higher than 30 ng/ml or 75 nmol/l. These remarkable findings demonstrate the importance of maintaining higher 25(OH)D levels—in addition to normal calcitriol levels—in order to avoid stimulation of the parathyroid gland.

In 87 patients with a functioning renal transplantation only a 11,5% of them had levels of 25(OH)D higher than 30 ng/ml and it was correlated with PTH.

These remarkable findings demonstrate the importance of maintaining higher 25(OH)D levels—in addition to normal calcitriol levels—in order to avoid stimulation of the parathyroid gland in aged people. Thus, the deficiency or even «subtle deficiency» of 25(OH)D, currently neglected in the daily management of patients with chronic renal failure, may play an important role in the maintenance of hormonal and mineral homeostasis.

Key words: 25-hydroxyvitamin D. Calcitriol. Hyperparathyroidism. Chronic kidney disease. Normal vitamin D levels.

SISTEMA HORMONAL DE LA VITAMINA D

El sistema hormonal de la vitamina D está formado por diferentes metabolitos que incluyen desde precursores de síntesis cutánea o componentes dietéticos hasta el metabolito más activo, el 1-25 hidroxivitamina D o calcitriol. Es el calcitriol quien va a actuar fundamentalmente sobre los receptores de los órganos diana (los más importantes en intestino, hueso, riñón, paratiroides y sistema inmunitario)¹. De todos ellos el parámetro que se reconoce como el mejor indicador del estado de los depósitos o «status» de la vitamina D es la concentración de 25-hidroxivitamina D².

Los factores que van a condicionar los niveles de vitamina D se pueden agrupar en torno a tres grandes grupos²:

a) Los que afectan a la síntesis cutánea de vitamina D por acción de la radiación ultravioleta, que incluyen la edad, contenido de melanina de la piel y factores que modulan la exposición solar (estación, latitud, altitud, tipo de vestimenta e incluso el uso de cremas solares).

b) Factores nutricionales, segunda fuente de vitamina D, como son los hábitos dietéticos (consumo de pescado, pescado no cocinado o lácteos) e incluso el consumo de polivitamínicos o la fortificación sistemática de los productos lácteos.

teos y grasas vegetales que se efectúa en algunos países.

c) Factores que pueden modificar el metabolismo de la vitamina D, tanto modificando su absorción intestinal (fibratos, resinas quelantes), como alteraciones hepáticas y renales, que afectan a la capacidad de la 25-hidroxilación y 1 alfa-hidroxilación respectivamente, y el consumo de medicamentos que aceleran su catabolismo (antiepilépticos, corticoides).

Es importante señalar que las diferentes técnicas utilizadas para su medición también pueden inducir un factor de confusión al comparar los valores de 25-hidroxivitamina D además de los factores anteriormente mencionados^{3,4}.

NIVELES NORMALES DE 25 HIDROXIVITAMINA D

La definición de deficiencia de vitamina D y normalidad o estatus adecuado de la misma no ha alcanzado un consenso definitivo. Hasta fechas recientes se aceptaba que valores de 25 hidroxivitamina D 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 a 18-20 ng/ml^{5,6}.

Estos valores clásicos, se adaptan aceptablemente al criterio estadístico cuando se miden los valores de vitamina D en población joven y sana, pero nos son adecuados y se superponen en un porcentaje elevado cuando se evalúan en población anciana (fig. 1).

Utilizando los puntos de corte clásicos se han encontrado estados de déficit de vitamina D (< 10 ng/ml) en prácticamente el 100% de los pacientes ingresados en hospitales geriátricos⁷. En población europea anciana sana el estudio Séneca mostró que un 36% de los hombres y un 47% de las mujeres presentaban concentraciones de 25-hidroxivitamina D inferiores a 12 ng/ml, siendo los países más meridionales quienes, a pesar de su mayor irradiación solar, presentaron unos valores medios inferiores. Esta circunstancia resalta la importancia del componente dietético, así como las dificultades que ofrece una mayor melanización epidérmica para la síntesis o la inducción de catabolismo cutáneo de la vitamina D por la propia luz solar⁸. Incluso en pacientes más jóvenes, ingresados por procesos agudos en sala general de medicina interna, se ha observado que un 57% tenía valores inferiores a 15 ng/ml⁹.

No sólo un porcentaje importante de la población, de edad avanzada o enferma, tendría déficit de vi-

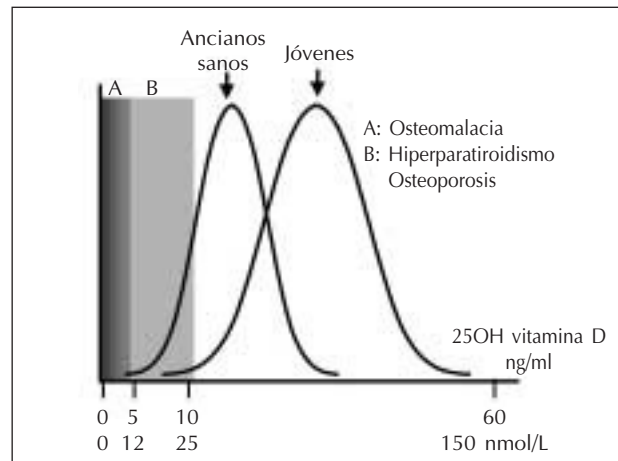


Fig. 1.—Representación esquemática de los valores de referencia de normalidad de 25-hidroxivitamina D utilizados clásicamente, a partir de muestras de población joven y sana, y niveles por debajo de los cuales se produce una repercusión clínica negativa. La curva de valores se desplaza a la derecha cuando se analiza en personas de edad avanzada, incluso sanas, con un porcentaje notable de la población en rangos patológicos.

tamina D sino que, si se evalúa la suficiencia de niveles adecuados en población joven para mantener una cifra de PTH en rangos de normalidad, éste punto de corte resulta claramente insuficiente para personas mayores¹⁰, reflejando la influencia que a diferentes niveles ejerce la edad sobre el eje PTH-vitamina D.

Esta inadecuación entre los valores derivados de criterios de normalidad establecidos con población joven y la realidad observada cuando se aplican a personas de edad avanzada o enfermos, con las repercusiones clínicas derivadas, ha llevado a proponer una clasificación menos conservadora que define como «deseable» unos niveles > 40 ng/ml ó > 100 nmol/l, hipovitaminosis D cuando la concentración se sitúa entre 20 y 40 ng/ml ó 50-100 nmol/l, insuficiencia de vitamina D para concentraciones entre 10-20 ng/ml o 25-50 nmol/l y deficiencia de vitamina D para valores inferiores a 10 ng/ml ó 25 nmol/l¹⁰.

ESTATUS DE LA VITAMINA D EN NUESTRA POBLACIÓN

Para conocer los niveles de vitamina D y la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario se estudió una muestra aleatoria de nuestra población (326 personas -164 mujeres y 162 hombres) de 54 a 89 años, en edades en las que el riesgo de una repercusión clínica de estados deficitarios de vitamina D es elevado¹¹.

En dicho estudio se observó una importante influencia de la estacionalidad sobre los niveles de 25-hidroxivitamina D (valores superiores en verano/otoño $19,4 \pm 10,3$ ng/ml) respecto a invierno/primavera $13,7 \pm 6,8$ ng/ml; $p < 0,001$). Estas variaciones también se reflejaron en los valores de PTH (55 ± 23 pg/ml en invierno/primavera frente a 47 ± 20 pg/ml en otoño/verano; $p = 0,015$) y en otros marcadores de remodelación ósea.

El porcentaje de pacientes con niveles 25-hidroxivitamina D considerados clásicamente aceptables de (> 18 ng/ml) no llegó al 30% en invierno/primavera. Incluso en mayores de 75 años sólo un 25% superaron dichos niveles en verano-otoño. La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario (PTH > 65 ng/ml) fue del 18,5% en hombres y del 24,1% en mujeres, observándose una progresión conforme se incrementaba la edad. La correlación entre PTH y 25-hidroxivitamina D fue significativa ($r = -0,3$, $p < 0,01$) y no se observaron valores de PTH > 65 pg/ml por encima de 30-40 ng/ml de 25-hidroxivitamina D¹².

Mediante el análisis de regresión lineal multivariante en el que se incluyeron calcio sérico, fósforo sérico, calcitriol, ingesta de lácteos, 25-hidroxivitamina D, creatinina sérica, edad y sexo, los predictores independientes de la PTH fueron los niveles de 25-hidroxivitamina D (coeficiente de correlación estandarizado $\beta = -0,29$; $p < 0,001$), creatinina sérica ($\beta = 0,35$; $p < 0,001$) y sexo ($\beta = 0,28$; $p = 0,001$), con $r = 0,40$; $p < 0,001$).

La importancia de la función renal queda reflejada en la figura 2, donde se observa la relación entre PTH y 25-hidroxivitamina D en aquellos sujetos con una función renal excelente –creatinina sérica $< 0,8$ y 1 mg/dl en mujeres y hombres respectivamente–, en los cuales por encima de 18 ng/ml en hombres y de 12 ng/ml en mujeres no se observó ningún caso de hiperparatiroidismo secundario. Dado que sólo un 15% de la muestra tuvo una función renal excelente, el 85% restante de la población presentó niveles de 25-hidroxivitamina D insuficientes para evitar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario¹¹.

RELEVANCIA DE LOS NIVELES DE 25-HIDROXIVITAMINA D EN PACIENTES RENALES

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica (disminución de calcemia, aumento de fosforemia, alteraciones en receptor del calcio, disminución de calcitriol, dis-

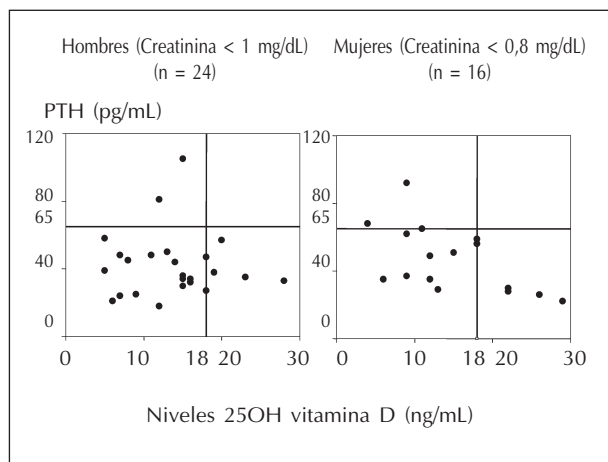


Fig. 2.—Relación entre valores de PTH y niveles 25-hidroxivitamina D en un grupo de personas entre 55 y 90 años con función renal excelente. Niveles de 25-hidroxivitamina D por encima de 12-18 ng/mL serían suficientes para mantener los valores de PTH en rangos normales (< 65 pg/mL).

minución de receptores de vitamina D, acidosis, toxinas urémicas, desarrollo de resistencia esquelética a la PTH e inducción de hiperplasia nodular)¹³ son tan variados y de tanto peso que pudiera parecer irrelevante la participación de los niveles de 25-hidroxivitamina D en este contexto.

Sin embargo, la importancia real de los niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes con insuficiencia renal crónica está condicionada por cuatro aspectos¹⁴.

1) La 25-hidroxivitamina D es el sustrato del calcitriol y, aunque en circunstancias normales la actividad 1 alfa-hidroxilasa no sea sustrato dependiente, en la insuficiencia renal crónica puede llegar a serlo.

2) Tanto el calcitriol como el 25-hidroxicolecalciferol son capaces de unirse y activar el receptor de vitamina D. La afinidad es muy superior para el calcitriol (1:2400) pero la relación de concentraciones es favorable para el 25-hidroxicolecalciferol (1000:1).

3) Algunas acciones de la vitamina D, como la absorción intestinal de calcio son en gran medida independientes del receptor de la vitamina D.

4) Por la existencia de 1-alfahidroxilasa extrarenal (sistema monocito/macrófago, células óseas) los niveles de 25-hidroxivitamina D pueden tener relevancia como un factor local paracrino.

Quizá por ello se explique los resultados de un estudio en 113 pacientes en hemodiálisis, en los que se observaron diferencias en el patrón radiológico (zonas de resorción y líneas de Looser) en los pacientes con valores más bajos de 25-hidroxivitamina D con correlación similar a la observada en po-

blación general entre los valores de PTH y 25-hidroxivitamina D¹⁵.

En el mismo sentido, en 87 pacientes con trasplante renal enviados sucesivamente a nuestro servicio para valorar la afectación ósea, la relación entre 25-hidroxivitamina D, PTH y la propia prevalencia de déficit de vitamina D fueron muy similares a la observada en nuestra población general (fig. 3).

En conclusión, todas estas consideraciones indican que los niveles 25-hidroxivitamina D más apropiados o suficientes para nuestra población en riesgo de padecer enfermedades metabólicas óseas deberían ser superiores a 30 ng/ml. Si bien en la decisión de tratar o no a un determinado paciente se deben tomar en cuenta otros factores como edad, función renal o ingesta de calcio, en población general mayor de 55 años y en enfermos sometidos a trasplante renal, el porcentaje de déficit de vitamina D utilizando dicho punto de corte se sitúa en el 90%, aspecto que debe ser tenido en cuenta al programar el tratamiento. Alcanzar 30 ng/ml es hoy día considerado considerado clínicamente adecuado y seguro para el manejo de la pacientes con riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas óseas y/o hiperparatiroidismo secundario¹⁶.

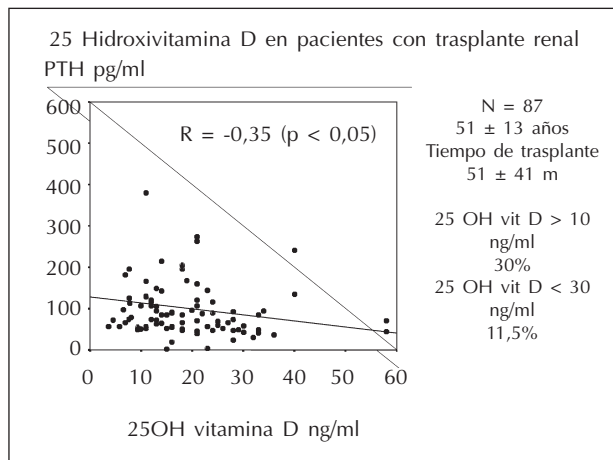


Fig. 3.—Relación entre valores de PTH y niveles 25-hidroxivitamina D en un grupo de pacientes sometidos a trasplante renal. Prevalencia de niveles de 25-hidroxivitamina D en rango clásico de déficit y respecto a los valores considerados actualmente como suficientes (similares a los de la población general de su procedencia).

AGRADECIMIENTOS

Parte de estos estudios ha recibido financiación por BIOMED, FIS y por la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaeert S, Verstuyf A: Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int* 8 (Supl. 2): S13-9, 1998.
2. McKenna MJ: Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 93: 69-77, 1992.
3. Vieth R: Problems with direct 25-hydroxyvitamin D assays, and the target amount of vitamin D nutrition desirable for patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 11: 635-636, 2000.
4. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF: An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 9: 394-397, 1999.
5. Ringe JD: Vitamin D Deficiency and Osteopathies. *Osteoporos Int* 8: S35-S39, 1998.
6. Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 69: 842-56, 1999.
7. Scharla SH: Prevalence of Subclinical Vitamin D Deficiency in Different European Countries. *Osteoporos Int* 8: S7-S12, 1998.
8. Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H, De Groot LC, Haller J, Moreiras O, Van Staveren WA: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346: 207-210, 1995.
9. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 15: 1113-8, 2000.
10. McKenna MJ, Freaney R: Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: means to Defining Hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 8: S3-S6, 1998.
11. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto M, Cannata-Andía JB: Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int* 2003 (in press).
12. Cannata-Andía JB, Gómez Alonso C: Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 17: 1-4, 2002.
13. Cunningham J, Makin H: How important is vitamin D deficiency in uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 12: 16-8, 1997.
14. Fournier A, Fardellone P, Achard JM, Ghazali A, Pruna A, El Esper N, Moriniere P: Importance of vitamin D repletion in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 14: 819-23, 1999.
15. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A y cols.: Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 55: 2169-2177, 1999.
16. Heaney RP: Vitamin D: How much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int* 11: 553-555, 2000.