

Déficit de Vitamina D y Osteoporosis

Nogueira Salgueiro, P.; Navarro Navarro, R.; Ruiz Caballero, J.A.; Jiménez Díaz, J.F.; Brito Ojeda, E.

Introducción

El raquitismo en los niños y la osteomalacia en los adultos son enfermedades derivadas de un déficit de vitamina D frecuentes en Europa durante el sXIX y también después de la segunda guerra mundial y se suelen encontrar ampliamente distribuidas por la población asiática y de oriente medio.

Hoy en día podríamos pensar que este déficit debería estar ya controlado debido al enriquecimiento de ciertos alimentos con esta vitamina D, pero no es el caso ya que nos seguimos encontrando con un gran número de población que posee este déficit, ya sea por disminución en las enzimas, lo cual impiden la síntesis de esta, por vivir en países con latitudes más altas en las que poseen menos horas de luz solar, la pigmentación cutánea y la indumentaria son otros de los factores que influyen en este déficit.

Por lo tanto es importante entender el metabolismo de esta vitamina D, las causas de su déficit que puede causar enfermedades óseas y su relación con la osteoporosis, que tienen un gran interés debido a la prevalencia en nuestro ambiente y sobre todo sus complicaciones, las fracturas.

Esta relación debida a la disminución de la concentración de 1,25(OH) vitamina D y osteoporosis puede ser debida a la menor actividad de la 1-alfa-hidroxilasa renal que va disminuyendo con el paso de los años, lo cual aumentaría la estimulación de la secreción de la PTH, conllevado a un hiperparatiroidismo secundario que producirá un aumento de pérdida de masa ósea con tendencia a las fracturas, en definitiva constituye una forma de osteoporosis.

Las fracturas son la complicación clínica de la osteoporosis y hay de-

terminadas fracturas que se asocian a la misma. Estas aumentan con la edad, tanto en hombres como en mujeres, y en mujeres de más de 45 años, la gran mayoría de fracturas obedecen a la existencia de una osteoporosis subyacente.

Tipos de Osteoporosis

Se pueden clasificar en cinco grandes grupos:

- *Osteoporosis primaria*: debida bien, a la deficiencia estrogénica tras la menopausia o al envejecimiento.
- *Osteoporosis secundaria*: se produce como consecuencia de una patología genética adquirida, excluyendo la menopausia y el envejecimiento. Las más comunes en práctica clínica diaria son las asociadas con enfermedades metabólicas o endocrinas.
- *Osteoporosis idiopática*: casos en los que no se encuentra una causa específica.
- *Osteoporosis localizada*: se origina por una disminución de la DMO (densidad mineral ósea) ocasionada por inmovilización prolongada, normalmente de alguna extremidad.

En este caso la que nos interesa sería la osteoporosis relacionada con el envejecimiento, la cual está relacionada con el déficit nutricional de calcio y vitamina D.

Epidemiología

La osteoporosis está considerada como uno de los trastornos más frecuentes del aparato locomotor, siendo la enfermedad ósea metabólica más frecuente y la segunda causa de morbilidad músculo-esquelética.

Es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea asociada a un trastorno de la

microarquitectura ósea, lo que conlleva a una mayor fragilidad esquelética y por lo tanto a la posibilidad de desarrollar una fractura.

Es una de las enfermedades más comunes en personas ancianas.

Las fracturas más comunes de esta osteoporosis se encuentran localizadas en la cadera, antebrazo y vértebras.

La masa ósea aumenta de forma progresiva con los años, alcanzando su pico a los 30 años de edad y disminuyendo esta posteriormente, llegándose a perder un 0.3 - 0.4% al año.

La prevalencia en la mujer postmenopáusica es del orden del 30% mientras que en el hombre es de un 5-10%, debido a su déficit hormonal, por lo que aproximadamente uno de cada tres mujeres la va a sufrir, y uno de cada diez hombres lo van a presentar, afectando a más de 75 millones de personas en los países industrializados (USA, Europa), y llegando a 200 millones en el mundo, pero se cree que esta cifra puede ser mayor debido a que en los países del "tercer mundo" los pacientes pueden no estar diagnosticados.

Se ha estimado que una de cada 100 caídas aproximadamente en personas de edad avanzada, se produce una fractura importante como la de fémur.

Todos los factores que predisponen a la caída (trastornos visuales, déficits de equilibrio, psicofármacos, hipotensores etc.) incrementan este riesgo.

Diferentes estudios realizados en pacientes con osteoporosis indican que la deficiencia de vitamina D es muy prevalente. (como vemos en el cuadro siguiente).

Autor	Características del estudio	Lugar	N	Edad media	Definición déficit VitD(ng/ml)	P %
Holick 2005	Mujeres postmenopáusicas	EEUU	1536	71	<30	52
Isaia 2003	Mujeres con OP	Italia	700	68	<12	76
Gordon	Adolescentes sanos	EEUU	307	-	<37.5	24
Gómez -Alonso 2003	Población sana en estudio por OP	España	268	69	<18	67
Vaqueiro 2006	Población mayor de 64 años	España	239	72	<25.5	70
Blau 2004	Población sana en estudio por OP	EEUU	252	-	<30	53
Plotnikoff 2003	Estudio dolor muscular	EEUU	150	10-65	<20	93
MacFarlane 2004	Europeos sanos	Europa	126	-	<37.5	34

P= prevalencia / OP= osteoporosis

Factores de riesgo

Existen gran número de factores que pueden desencadenar la osteoporosis algunos de ellos pueden ser modificables y otros no.

Habría que estudiar cada caso para poder diagnosticar que factores causan esta osteoporosis, y si son modificables, atajarlos utilizando para ello medidas farmacológicas o cambiando hábitos en la vida de los pacientes.

El consumo de alcohol y café, un bajo nivel de actividad física, la baja ingesta de productos lácteos, el déficit de vitamina D (el cual se explicará más adelante) y el uso de ciertos medicamentos como los glucocorticoides y los anticonvulsivantes, entre otros, son factores de riesgo bien reconocidos.

Otros factores que se han descrito son el deterioro cognitivo, la multiparidad, la diabetes tipo 2 o la enfermedad de Parkinson, como predictores independientes de fractura. Aunque uno de los predictores más importantes es el de haber sufrido una fractura de bajo impacto, ya que ello refleja de forma muy acusada una resistencia ósea críticamente disminuida.

Existen factores genéticos asociados a un aumento en el riesgo de

fracturas. Ello es así porque algunos elementos estructurales como la longitud del eje del cuello femoral o la elevada estatura, genéticamente determinados, influyen en el riesgo de la fractura. También el estatus socioeconómico es importante, habiéndose demostrado mayor tasa de fracturas en áreas deprimidas.

Anatomo Fisiología

Pero para entender mejor la fisiopatología de la osteoporosis y su relación con el déficit de la vitamina D deberíamos explicar el metabolismo de esta y el remodelado óseo.

El remodelado óseo consiste en una serie de mecanismo por los cuales el hueso se va regenerando, por lo tanto podríamos decir que las dos funciones más importantes de este son:

- reparar las microlesiones óseas para conservar la resistencia del esqueleto
- obtener calcio del esqueleto para conservar la concentración sérica de esta ión.

Cuando existe un desequilibrio entre este proceso de remodelado óseo, ya sea debido a que existe un

aumento de la reabsorción ósea, se va a producir una pérdida de esta masa lo que dará lugar a la osteoporosis.

El metabolismo de la vitamina D comienza con la formación por radiación ultravioleta en la piel, un desdoblamiento bioquímico produce la formación de esta vitamina a partir de 7-deshidrocolesterol (de origen animal) o la 7-deshidroergocalciferol (de origen vegetal).

La vitamina D sufre después una 25-hidroxilación en el hígado por enzimas de la familia del citocromo P450 que se encuentra en las mitocondrias.

La hidroxilación final necesaria para la formación de la hormona madura se produce en el riñón dando lugar a la 1,25-dihidroxitamina D, el cual es el metabolito más activo de la vitamina D.

En el laboratorio podemos detectar las dos formas de las vitaminas, pero se mide las 25(OH)vitamina D ya que tienen una vida media más larga que la de 1,25-(OH)vitamina D, la cual es de entre 2 a 3 semanas, además la 25(OH)vitamina D es el precursor de esta última, por lo tanto nos indica los niveles esperados de la 1,25-(OH)vitamina D. Pero hay

que tener en cuenta que en pacientes que tienen insuficiencia renal tendríamos que medir las dosis que existe una disminución en la enzima encargada en la realización de esta segunda hidroxilación, además esta estaría regulada por los niveles de PTH y calcio.

La vitamina D, actúa como una hormona a través del receptor nuclear, para desarrollar sus múltiples funciones, como la absorción de calcio y fosfato intestinal, la movilización de calcio óseo y la reabsorción renal de calcio.

Este receptor nuclear de la vitamina D está presente en las células intestinales, pero también en el hueso, músculo, páncreas e hipofisis.

Se cree que tanto la masa ósea adquirida durante el desarrollo como la velocidad de pérdida de la misma, pueden depender de las características genéticas de este receptor de la vitamina D.

En el hueso la vitamina D estimula a los osteoclastos para la producción de osteocalcina y fosfatas alcalina y la mineralización mediante el incremento de la absorción intestinal de calcio y fosfato.

Pero también posee otras funciones antiproliferativas sobre varios tipos de células como los queratinocitos, la diferenciación, apoptosis y angiogénesis.

Causas del déficit

Existen muchas causas del déficit de vitamina D desde el uso de cremas de protección solar para evitar el desarrollo del melanoma, la poca exposición a la luz solar en países con pocas horas solares, o con gran número de meses de invierno, por lo tanto países de latitudes más altas y entre los meses de octubre y marzo la síntesis cutánea de vitamina D es escasa.

También hay que tener en cuenta la edad del paciente, ya que a igual exposición y características cutáneas, la síntesis de vitamina D es mucho menos eficiente en las personas ancianas que en las jóvenes.

Una persona con más de 70 años produce menos del 30% de la can-

tidad de vitamina D que un adulto joven.

La absorción intestinal deficiente de grasas alimentarias también puede llevar a un déficit de vitamina D.

Esto se complica más si viene asociado a una enfermedad ileal terminal que produce alteraciones en la circulación entero hepática de los metabolitos de la vitamina D.

También se observa una reducción de hasta un 40% en la absorción de la vitamina D en el ileon distal.

Cuando existe un déficit en la primera hidroxilación se debe a que existe un déficit de sustrato una interacción farmacológica o a una enfermedad hepática debido a que es ahí en el hígado donde se produce esta hidroxilación.

La alteración de la 1- α -hidroxilación (realizada en el riñón) es debido a una disfunción renal intensa, los factores que regulan esta síntesis son la paratohormona (PTH), el fósforo, el calcio y la propia vitamina D.

Con la edad se observa un descenso en la síntesis renal que puede contribuir en la génesis de la osteoporosis senil.

También existen trastornos genéticos debido a mutaciones en la 1- α -hidroxilasa renal en el cual los niños afectados presentan retraso en el crecimiento, raquitismo y convulsiones por hipocalcemia.

Por lo tanto ante un déficit de vitamina D se va a producir una cascada de reacciones, este déficit va a producir alteraciones en la absorción intestinal de calcio, que produce una disminución de los niveles séricos de calcio total u ionizado.

Esta hipocalcemia origina hiperparatiroidismo secundario, para poder mantener los niveles de calcio sérico a expensa de las de esqueleto, con la consecuente pérdida ósea y el aumento riesgo de fracturas.

En el siguiente cuadro podemos ver los niveles plasmáticos de vitamina D que se relacionan con los diferentes rangos del déficit de esta:

	Vitamina D (ng/ml)
Hipovitaminosis	<40
Insuficiencia	<20
Deficiencia	<10

Diagnóstico

Una historia y un examen físico completos pueden sugerir la presencia de osteoporosis.

El desarrollo de técnicas diagnósticas que permiten la medición precisa de la DMO tanto en el esqueleto axial (columna lumbar) como periférico (cadera, calcáneo, radio distal) ha conllevado a un buen diagnóstico de la osteoporosis y a un buen seguimiento de la respuesta al tratamiento en estos pacientes.

Métodos no invasivo de evaluación de la DMO

1. Ionizantes:
 - A) rayos -X
 - Radiología convencional
 - Radiogrametría
 - Absorciometría radiológica simple
 - Absorciometría por rayos -X de doble energía
 - Tomografía computerizada cuantitativa
 - B) Rayos gamma:
 - Absorciometría fotónica simple
 - Análisis de activación de neutrones
 - Recuento de radiaciones Compton
2. No ionizantes:
 - A) Ultrasonido cuantitativo
 - B) Resonancia nuclear magnética

Métodos invasivos

biopsia ósea: se realiza en muy pocos casos, ya que es muy difícil e incómodo obtenerla, así que sólo se determinaría en casos concretos de osteopenia donde las pruebas de diagnóstico usual nos pueden proporcionar una idea clara de la etiología de la enfermedad.

Pruebas de laboratorio

Se mide el calcio, fósforo, creatinina o marcadores de remodelado óseo que son enzimas o proteínas secretadas por los osteoblastos u osteoclastos, o bien sustancias producidas durante la formación o la degradación de colágeno tipo 1.

Estas proteínas son liberadas al torrente circulatorio durante los procesos de formación y/o reabsorción ósea, pudiendo ser posteriormente determinadas en sangre.

La valoración del remodelado óseo mediante estos marcadores, implican que los valores que se obtienen representan el producto de los dos procesos independientes en el tejido óseo, como son la frecuencia de la activación del remodelado y la cantidad de hueso reabsorbido y formado en cada ciclo del remodelado.

Dentro de estos marcadores encontramos, el carbono y aminotermino del procolágeno tipo I, hidroxiprolina, osteocalcina etc...

A pesar de que en el momento actual, existen diferentes métodos no invasivos de evaluación de la masa ósea, la densitometría por DEXA sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la osteoporosis, para valorar si existe o no riesgo de fractura en una determinada región anatómica y para saber si el paciente responde o no al tratamiento de la enfermedad.

El principio de esta técnica es generar una imagen digitalizada, en función de la atenuación de dos haces colimados de rayos - X de alta y baja energía.

Generalmente se analizan mediante esta técnica la columna lumbar en proyección postero-anterior (PA) y la extremidad proximal del fémur. En la columna lumbar PA se suele determinar la DMO de la segunda, tercera y cuarta vértebras lumbares y un promedio de todas ellas. En la cadera se puede determinar la DMO del cuello femoral, del triángulo de Ward, y de la cadera total. El valor de la DMO del cuello femoral total se tiende a utilizar como estándar para el diagnóstico de osteoporosis.

Todas las pruebas anteriormente citadas nos valdrían para valorar como se encuentra la masa ósea del paciente pero otra prueba que también es importante y sobre todo en aquellas osteoporosis causadas por el déficit de vitamina D sería la determinación de los niveles de esta hormona en plasma.

Tratamiento

El tratamiento de la osteoporosis consistiría en medidas preventivas y farmacológicas.

Medidas preventivas

Se debería comenzar desde la infancia para que la pérdida de masa ósea en la época adulta sea lo más lenta posible.

Hábitos nutricionales: proteínas, calcio vitamina D.

Mantenimiento de una actividad física adecuada

Medidas farmacológicas

- Antirresortivos
Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de los osteoclastos, células responsables de la reabsorción ósea, que están hiperactivos en los pacientes afectados de osteoporosis. Por consiguiente, serán más efectivos en las osteoporosis con alta tasa de remodelado óseo, en las que predomina el exceso de actividad osteoclástica.

1. bifosfonatos
2. calcitonina de salmón
3. moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (raloxifeno)
4. terapia hormonal sustitutiva (estrógenos)
5. otros fármacos: Tibolona, Tamoxifeno.

- Osteoformadores

1. Fracción 1-34 de la PTH (teriparatide)
2. Fluoruro sódico
3. Calcio
4. vitamina D

- Déficit de vitamina D

Cuando la ingesta por la dieta es deficiente los depósitos corporales de esta vitamina D pasa a depender solamente de la formación endógena de la piel, la irradiación solar es crítica para mantener los niveles adecuados de vitamina D.

Algunos autores indican que como medida de prevención de la osteoporosis en individuos sanos la exposición solar de brazos y piernas entre 5 y 30 minutos (dependiendo de la hora del día, estación, latitud, o pigmentación cutánea) dos veces a la semana.

Los suplementos de vitamina D se administran vía oral y de forma combinada con 1000-1200mg diarios de sales de calcio, con el objetivo de mantener los niveles de 25(OH) vitamina D entre 30-40ng/ml, así disminuimos los niveles de PTH, reducimos los niveles de marcadores de remodelado óseo, incrementamos la densidad mineral ósea y reducimos las fracturas.

La dosis recomendada para prevenir el déficit es de 800UI de vitamina D al día el tratamiento del déficit requiere dosis más altas llegando a las 10.000 UI diarias durante el primer mes, y en situaciones de malabsorción intestinal o alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, habrá que incrementar la dosis. Según diversos estudios dosis de 700 UI de vitamina D y 500mg de calcio al día aumentan considerablemente la DMO en cadera y columna. Y dosis superiores a 700 UI de vitamina D y 1200mg de calcio al día disminuye el riesgo de fractura de cadera (13-23%) y el riesgo de fractura no vertebral (19-20%).

No se han realizado estudios en dosis más pequeñas que las anteriormente citadas.

Eso sí la vitamina D no tiene efecto sobre la fractura vertebral. La administración de 800UI al día de colecalciferol se ha aso-

ciado a una mejoría de la fuerza muscular y una disminución del número de caídas.

Recientemente se ha visto una disminución mayor del 20% del número de caídas en población anciana ambulatoria o ingresada en asilos, que recibían tratamiento con vitamina D.

El efecto sobre el metabolismo óseo y la función muscular actuarían de forma conjunta en la prevención de las fracturas.

Conclusión

Se puede concluir que la deficiencia de vitamina D en sus fases avanzadas da lugar a un trastorno de mineralización y, por lo tanto, a osteomalacia, mientras que en las

fases previas, dicha deficiencia únicamente determina una absorción intestinal subóptima de calcio, con aumento de la secreción de PTH.

El consiguiente hiperparatiroidismo secundario facilita la pérdida de masa ósea predisponiendo al desarrollo de fracturas.

Puesto que esta fase preosteomálica de la hipovitaminosis D consiste en una pérdida de masa ósea con tendencias a las fracturas, podríamos decir que constituye un tipo de osteoporosis.

Por lo tanto, después de lo anteriormente citado, ante un paciente con sospecha de osteoporosis deberíamos realizar una historia clínica detallada, y el uso adecuado de las pruebas diagnósticas como las anteriormente mencionadas, como la

densitometría, estudios radiológicos, la utilización de los marcadores de remodelado óseo, u otras pruebas de laboratorio como la PTH, Calcio, fosfato alcalina, vitamina D.

Este déficit de vitamina D puede ser debido a diversos factores ya sea por baja ingestión de esta en la dieta, por poca exposición solar, u otras causas como baja absorción etc.

Varios estudios corroboran que este déficit es bastante común en los pacientes con osteoporosis, por lo tanto se debería realizar un seguimiento de estos y tomar medidas correctivas como serían mayor exposición solar, alimentos ricos en vitamina D, y si con eso no conseguimos aumentar los niveles deberíamos pensar en administrar dosis de vitamina D asociadas a sales de calcio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ng K, St John A, Bruce DG. Secondary hyperparathyroidism, vitamina D deficiency and hip fracture; importance of sampling times after fracture. *Bone Miller* 1994 ; 25 :103-109.
2. Diaz Curiel M. Prevalencia de la Osteoporosis Densitométrica en la Población Española. En: Actualización de la Osteoporosis, Ed. Manuel Díaz Curiel, FHOEMO, Madrid 2001 :3-13.
3. Bikle DD. What is new en vitamina D: 2007 . *Curr Opin Rheumatol* 2007 ;19:383-388.
4. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D and calcium prevent fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642.
5. Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamina D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-443.
6. Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2: 1104-1105.
7. Singh RJ. Are clinical laboratories prepared for accurate testing of 25-hydroxy vitamin D?. *Clin chem.* 2008; 54: 221-223.
8. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D levels, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69: 842-856.
9. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin* 2006;127(17):648 -50.
10. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med* 1989; 111 :355-361.
11. Black DM, Steinbuch M, Palermo L et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12: 519-28.ç
12. Alvarez L, Peris P. Marcadores de remodelado óseo. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades de metabolismo mineral. JA Riancho Moral, J González Macías eds. Jarpyo Editores, S.A. Madrid, 2004. p 65-69.
13. Gómez Tejada MJ, Sosa M. El diagnóstico de la Osteoporosis. *Medicine* 2006, 9 Ext. 1 :19-26.
14. Harrison 17ª Ed. MacGraw Hill, Madrid 2009.