

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Nutrición I**



**INFLUENCIA DE LA EXPOSICIÓN SOLAR Y LA DIETA
EN EL ESTATUS NUTRICIONAL DE VITAMINA D EN
MUJERES ADOLESCENTES Y DE EDAD AVANZADA:
ESTUDIO OPTIFORD-UNIÓN EUROPEA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mónica Rodríguez Sangrador

Bajo la dirección de las doctoras:
Olga Moreiras Tuni y Carmen Cuadrado Vives

Madrid, 2006

- **ISBN: 978-84-669-2892-2**

Departamento de Nutrición
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



**Influencia de la exposición solar y la dieta en el
estatus nutricional de vitamina D en mujeres
adolescentes y de edad avanzada. Estudio
OPTIFORD-Unión Europea**

Memoria presentada por la **Lda. Mónica Rodríguez Sangrador** para optar al
grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid

Bajo la dirección de la **Dra. Olga Moreiras Tuni** y de la **Dra. Carmen
Cuadrado Vives**

Madrid, 2006

DRA. OLGA MOREIRAS TUNI, CATEDRÁTICA EMÉRITA, Y DRA. CARMEN CUADRADO VIVES, PROFESORA CONTRATADA DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICAN: Que el presente trabajo titulado **“Influencia de la exposición solar y la dieta en el estatus nutricional de vitamina D en mujeres adolescentes y de edad avanzada. Estudio OPTIFORD-Unión Europea”**, y que constituye la Memoria que presenta la Licenciada Mónica Rodríguez Sangrador para optar al grado de Doctor, ha sido realizado en el Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia (UCM) bajo nuestra dirección. Asimismo, en el marco del proceso de evaluación requerido, autorizamos la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid a 15 de junio de dos mil seis.

Dra. Olga Moreiras Tuni

Dra. Carmen Cuadrado Vives

Agradecimientos

Este trabajo es fruto del esfuerzo de muchas personas, por ello no puedo dejar de expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas que, de una manera u otra, han contribuido a llegar a su fin.

A las directoras de esta Tesis Doctoral, Dra. Olga Moreiras Tuni y Dra. Carmen Cuadrado Vives, por haberme dado la oportunidad de "hacer investigación" y compartir conmigo su valiosa experiencia en el campo de la nutrición.

A la Dra. Ángeles Carbajal Azcona. Muchísimas gracias por tu desinteresada ayuda, interés y entusiasmo durante todos estos años y por compartir conmigo tu gran conocimiento sobre la vitamina D.

A la Dra. Laura Quintanilla Murillas, amiga y gran conocedora del proyecto OPTIFORD, de la que nunca me ha faltado la ayuda necesaria para poder llevar a cabo este trabajo. Gracias por transmitirme tu gran rigurosidad e integridad a la hora de trabajar.

A Ana María Requejo y Baltasar Ruiz-Roso Calvo de Mora, directores del Departamento de Nutrición durante mi época de doctoranda, por su labor al frente del mismo.

A la Secretaría de Estado de Educación y Universidades (MECD) por la confianza que depositó en mí y en mi trabajo, al concederme una beca FPU gracias a la cual ha sido posible realizar esta Tesis Doctoral.

A todos los investigadores del proyecto OPTIFORD: Gregorio Varela-Moreiras, Laura Quintanilla, Nieves Lillo, Beatriz Beltrán, Olga Moreiras, Carmen Cuadrado, Ellen Trolle, Heddie Mejbourn, Rikke Andersen, Jette Jakobsen, Tue Christensen, Anders Møller, Karin Hess Ygil, Henning Klarlund, Leif Bøgh-Sørensen, Christian Mølgaard, Kim Fleischer Michaelsen, Birgitte Hermansen, Christel Lamberg-Allardt, Merja Kärkkäinen, Heli Viljakainen, Anna-Mari Natri, Kevin Cashman, Albert Flynn, Mairead Kiely, Maria O'Brien y Jadwiga Charzewska. Así como, a todas las personas que han participado en la realización de dicho proyecto en España.

A todas las participantes del "Estudio de los Cinco Países" (Proyecto OPTIFORD), sin las cuales no hubiera sido posible hacer esta Tesis Doctoral, por su desinteresada colaboración y entusiasmo.

A Francisca Pérez Llamas y Salvador Zamora que me permitieron realizar una inolvidable estancia en el departamento de Fisiología Animal de la Universidad de Murcia. A toda la gente maravillosa que conocí en Murcia, en especial a M^a José y a Raquel, muchas gracias por haberme hecho sentir como en casa.

A mis compañeras del departamento: Celia, Nieves, Susana, Valle y Beatriz, que, de un modo u otro, participaron activamente en el proyecto OPTIFORD y con las que he tenido la oportunidad de trabajar en otros muchos proyectos.

A los becarios del *Instituto del frío*. Por vuestra camaradería, comprensión y por las fructíferas sobremesas "científicas" que hemos disfrutado juntos.

Al Servicio de Préstamo Interbibliotecario de la Facultad de Farmacia, en especial a Chus Marcos y Lourdes, que me ayudaron a conseguir la gran mayoría de los artículos utilizados en la elaboración de esta Tesis.

A Ricardo García Mata, analista del Servicio Informático de Apoyo a la Docencia e Investigación de la UCM. Por su inestimable ayuda en el tratamiento estadístico de los datos de esta Tesis.

A todas mis amigas que, afortunadamente, son muchas y sería imposible enumerarlas a todas. Muchísimas gracias por estar siempre a mi lado en los buenos y en los malos momentos y por haber sido un grandísimo apoyo durante todos mis años de estudio.

A Dani, la otra "D" importante en mi vida en estos últimos años. Por todo el cariño que me has dado, por mostrarme una nueva perspectiva de la vida, pero, sobre todo, por hacerme feliz.

A mis padres, por su gran amor, cariño, apoyo incondicional, dedicación exclusiva y por ayudarme siempre a conseguir todo lo que me propongo. Mamá gracias por todas aquellas tardes que pasaste conmigo estudiando para corregir mis problemas de aprendizaje, fíjate a donde hemos llegado.

Con estos agradecimientos espero no haberme dejado a nadie en el tintero. De lo que sí estoy segura es de que *"No están todos los que son pero son todos los que están"*.

A mis padres, Fredy y Marisa

A Dani

"La virtud está en el equilibrio"
"La sabiduría es hija de la experiencia y nieta de la curiosidad"

Abreviaturas

1 α -OHasa= 25 hidroxivitaminaD₃-1 α -hidroxilasa
1,25(OH)₂D₃= Calcitriol o 1,25-dihidroxivitamina D₃
24,25(OH)₂D₃= 24,25-vitamina D₃ o 24R,25-dihidroxivitamina D₃
24-OHasa= 25-hidroxivitaminaD₃-24R-hidroxilasa
25-OHasa= 25 hidroxivitaminaD₃-hidroxilasa
25-OHD= 25-hidroxivitamina D
25-OHD₃= Calcidiol o 25-hidroxivitamina D₃
BIA= Impedancia bioeléctrica
CaBP= Calbindina
CEH= Ciclo enterohepático
CFCA= Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
CPB= Ensayo de unión competitiva a proteína
D= Dinamarca
DBP= Proteína de unión a la vitamina D
Der.= Derivados
Dif.= Diferencia
E= España
F= Finlandia
HPLC= Cromatografía líquida de alta resolución
I= Irlanda
IMC= Índice de masa corporal
IR= Ingestas recomendadas
IRMA= Análisis inmunorradiométrico
MED= Dosis mínima eritematosa
MLG= Masa libre de grasa
n.s.= No significativo
P.C.= Porción comestible
PEA= Personas de edad avanzada
P= Polonia
PTH= Hormona paratiroidea o parathormona
PTHi= PTH intacta
RDA= Ingestas recomendadas
RIA= Radioinmunoanálisis
S-25-OHD= 25-hidroxivitamina D sérica
UL= Ingesta máxima tolerable

UV= Ultravioleta

VDBP= Proteína de unión a la vitamina D

VDR= Receptor nuclear de la vitamina D

VDRm= Receptor de membrana celular de la vitamina D

Índice

1	Introducción.....	1
1.1	Descripción del proyecto OPTIFORD	5
1.1.1	Países Participantes: Centros	5
1.1.2	Objetivos.....	6
1.1.3	Estudios	6
1.2	Objetivos de la Tesis Doctoral	7
2	Situación bibliográfica	9
2.1	Historia de la vitamina D.....	11
2.2	Estructura química y nomenclatura de la vitamina D.....	12
2.3	Propiedades físico-químicas de la vitamina D.....	13
2.4	Fuentes de vitamina D	13
2.5	Metabolismo de la vitamina D	14
2.6	Almacenamiento, transporte, difusión y eliminación.....	16
2.7	Metabolitos de la vitamina D: calcidiol y calcitriol.....	17
2.8	Fisiología de la vitamina D	18
2.8.1	Mecanismo de acción	18
2.8.2	Funciones biológicas.....	19
2.9	Fotobiología de la vitamina D	23
2.10	Exposición solar	24
2.10.1	Medida de la exposición solar.....	28
2.11	Grupos de riesgo	29
2.11.1	Mujeres adolescentes	30
2.11.2	Personas de edad avanzada.....	32
2.12	Dieta	35
2.12.1	Medida de la ingesta de vitamina D	38
2.12.2	Biodisponibilidad de la vitamina D	39
2.13	Ingestas recomendadas.....	39
2.14	Estatus nutricional de vitamina D	42

2.14.1	Determinaciones analíticas de la 25-OHD	46
2.15	Deficiencias de vitamina D.....	48
2.15.1	Prevalencia de la deficiencia de vitamina D.....	49
2.15.2	Osteopenia	51
2.15.3	Raquitismo y osteomalacia	51
2.15.4	Osteoporosis	53
2.15.5	Factores de riesgo de la osteoporosis.....	55
2.15.6	Factores de riesgo no nutricional	56
2.15.7	Factores de riesgo nutricional	57
2.16	Otras patologías relacionadas con la deficiencia de vitamina D.....	65
2.16.1	Cáncer	65
2.16.2	Enfermedad celíaca.....	65
2.16.3	Diabetes mellitus	65
2.16.4	Insuficiencia renal crónica	66
2.16.5	Otras	66
2.17	Fortificación y suplementación	66
2.17.1	Historia	66
2.17.2	Fortificación: Panorama actual.....	67
2.17.3	Suplementación	69
2.17.4	Riesgo de la fortificación y suplementación.....	71
2.18	Tratamiento con vitamina D.....	72
2.19	Intoxicación por vitamina D	73
2.20	Fármacos que afectan al metabolismo de la vitamina D.....	74
2.20.1	Colestiramina.....	74
2.20.2	Anticonvulsivos y rifampicina	74
2.20.3	Otros fármacos que pueden inducir osteomalacia.....	74
3	Materiales y métodos	77
3.1	Diseño del estudio	79
3.2	Elección y tamaño de la muestra.....	79
3.3	Técnicas y programa de trabajo.....	80
3.4	Cuestionario general	81
3.5	Estudio antropométrico	82

3.6	Medida de la exposición solar	82
3.7	Medida de la actividad física.....	84
3.8	Análisis bioquímico	85
3.9	Estudio dietético.....	86
3.9.1	Consumo de alimentos (Registro de 3 días)	86
3.9.2	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos	87
3.10	Análisis estadístico.....	89
4	Resultados	91
5	Discusión de los resultados	135
5.1	Descripción de la muestra. Participación	137
5.2	Adolescentes.....	137
5.3	Mujeres de edad avanzada.....	153
5.4	Adolescentes vs mujeres de edad avanzada	171
5.5	Estudio de los Cinco Países: proyecto OPTIFORD	173
6	Conclusiones	181
7	Bibliografía.....	187

1 Introducción

Debido a la importancia de la deficiencia de vitamina D en Europa (McKenna, 1992; Van der Wielen *et al.*, 1995), durante el primer semestre del año 2000, un grupo de trabajo coordinado por la "Danish Institute for Food and Veterinary Research" (DFVF) presentó a la Unión Europea una propuesta para la realización de un proyecto denominado "**OPTIFORD: Towards a strategy for optimal vitamin D fortification**" ("Hacia una estrategia para la óptima fortificación con vitamina D"), cuyo aspecto fundamental era determinar la cantidad de vitamina D que debía recomendarse y que se requiere para mantener un metabolismo adecuado del calcio y, por tanto, una buena salud ósea a cualquier edad. El proyecto OPTIFORD fue finalmente aprobado y financiado por el V Programa Marco de la UE (QLRT-2000-00623) en el segundo semestre del año 2000, poniéndose en marcha en el mes de febrero de 2001.

El estatus óptimo en vitamina D es esencial para la formación y mantenimiento del hueso y sus funciones. La deficiencia de vitamina D puede llevar a descensos de los niveles plasmáticos de calcio y fosfato e incrementos de la fosfatasa alcalina, dando lugar a una desmineralización ósea (Le Grusse y Watier, 1993; Sosa, 2000; Sánchez *et al.*, 2002; Harrison, 2003; Riancho, 2004).

La deficiencia en vitamina D causa raquitismo en niños pequeños y podría afectar a la adquisición adecuada del pico de masa ósea durante la pubertad, pudiendo dar como resultado una temprana osteoporosis en la edad adulta. El pico de masa ósea es el principal determinante de la masa ósea que posteriormente se tendrá durante la vida. Por lo tanto, para prevenir la osteoporosis en las personas de edad avanzada (PEA) se debería intervenir en las etapas tempranas de la vida, anteriores a la adquisición de dicho pico (Tangpricha *et al.*, 2002; Lips, 2004).

La deficiencia de vitamina D entre los adultos, en particular entre las PEA, es una de las razones de osteomalacia y osteoporosis (Rojas, 1998d; OMS, 2003). Tanto la osteomalacia como el raquitismo son relativamente poco comunes en los países desarrollados (Lips, 2004). Sin embargo la deficiencia moderada de vitamina D (12,5-25 nmol/l de 25-hidroxivitamina D sérica) es más frecuente y está relacionada con la aparición de fractura de cadera en las personas de edad (Andersen *et al.*, 2001). La deficiencia en vitamina D está reconocida como uno de los principales factores de riesgo para la fractura de cadera, la cual está asociada significativamente con un aumento de la mortalidad, discapacidad y coste económico (<http://www.optiford.org/>, 2005). Además, la deficiencia moderada causa hiperparatiroidismo secundario y alto recambio óseo (Fuleihan *et al.*, 2001; Lips, 2004).

El cuerpo humano obtiene la vitamina D de dos fuentes: síntesis cutánea -tras exponerse a radiaciones UVB- y dieta. Los suplementos vitamínicos farmacológicos pueden ser una fuente adicional (Hatun *et al.*, 2005). La vitamina D se encuentra

principalmente en alimentos de origen animal como vitamina D₃, mientras que escasean las fuentes de vitamina D₂ tales como los hongos y las levaduras (Nakamura *et al.*, 2002; Ovesen *et al.*, 2003b).

Según los países, la legislación sobre la fortificación de los alimentos es voluntaria u obligatoria, variando también los niveles de fortificación de unos países a otros. Sin embargo, el nivel de fortificación que llevaría a una óptima densidad mineral ósea sin ningún riesgo de toxicidad, continua sin conocerse (Andersen *et al.*, 2001; Ovesen *et al.*, 2003a; Varela, 2003).

La síntesis endógena es la que proporciona, de forma significativa, la mayor cantidad de vitamina D (Moya, 2000; Riancho, 2004). Se estima que el 80% de la vitamina D del cuerpo humano proviene de la síntesis cutánea, siendo este porcentaje superior en los países que no tienen alimentos fortificados con vitamina D.

En Europa, hay ciertos grupos de población que tienen un alto riesgo de padecer deficiencia de vitamina D pudiendo ser debido al menor número de horas de luz solar (latitud, estación del año, etc.), a conductas sociales (duración de la exposición solar) y/o hábitos religiosos, a circunstancias fisiológicas especiales que crean una demanda suplementaria de la absorción eficaz de calcio (<http://www.optiford.org/>, 2005), a dietas con bajo contenido en vitamina D, síntesis cutánea de vitamina D reducida –edad (Mataix y Barrionuevo, 2002; Ovesen *et al.*, 2003a; Lips, 2004), pigmentación de la piel (Hawkins, 2000), etc.-, defectos en la absorción intestinal de esta vitamina o trastornos en la circulación enterohepática (Harrison, 2003; Riancho, 2004). Por ello, los principales grupos de riesgo van a ser las PEA, adolescentes e inmigrantes.

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D (concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D) representan un serio problema de salud pública en numerosas poblaciones contemporáneas de todo el mundo (Semba *et al.*, 2000; Guillemant *et al.*, 2001; Lamberg-Allardt *et al.*, 2001; Rucker *et al.*, 2002; Duró, 2003), especialmente entre los europeos de edad avanzada (Van der Wielen *et al.*, 1995; Isaia *et al.*, 2003). No hay que olvidar que en el mundo existen alrededor de 605 millones de personas mayores de 60 años y que para el año 2025 esta cifra se elevará a 1,2 billones (Dapcich y Medina, 2005).

Concretamente Europa se encuentra en el umbral de una transición demográfica caracterizada por el continuo descenso de la tasa de natalidad que, junto con la disminución de la tasa de mortalidad, está conduciendo al envejecimiento de la población. El grupo de personas de edad avanzada es actualmente el segmento poblacional que más rápidamente está aumentando (Moreiras *et al.*, 1993a; Dapcich y Medina, 2005).

De este modo, Europa lidera a nivel mundial el incremento de la población de más de 65 años y de más de 80 años, población constituida principalmente por mujeres (15,2 millones de ancianas frente a 6,2 millones de ancianos). Además, el grupo octogenario, que actualmente representa el 3,8% de la población europea, es el grupo poblacional que crecerá de manera más fuerte en los próximos 25 años (Dapcich y Medina, 2005).

Además de la deficiencia de vitamina D, se ha visto que los niveles de hormona paratiroidea (PTH) de muchos europeos, particularmente en invierno, son lo suficientemente altos como para indicar cierto grado de hiperparatiroidismo, el cual podría estar relacionado, sobre todo durante la adolescencia (período de rápido crecimiento) con el hecho de no alcanzar un pico óptimo de masa ósea (<http://www.optiford.org/>, 2005).

Una proporción significativa de niños y adolescentes sufren insuficiencia de vitamina D -Islandia (Kristinsson *et al.*, 1998), Finlandia (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 1999), Dinamarca (Mølgaard y Michaelsen, 2002), etc.-, incluso los que viven en países soleados, en donde se observa una clara variación estacional de las concentraciones séricas de la 25-hidroxivitamina D (S-25-OHD): Líbano (Fuleihan *et al.*, 2001), Turquía (Hatun *et al.*, 2005), China (Beijing) (Du *et al.*, 2001), etc.

Numerosos son los estudios y publicaciones realizados en las últimas décadas que revelan que, aun siendo España un país soleado, una parte de la población (PEA y adolescentes, principalmente) padecen deficiencia de vitamina D, sobre todo al final del invierno (Quesada *et al.*, 1989; Moreiras *et al.*, 1992; Carbajal *et al.*, 1993; Docio *et al.*, 1998; Gómez-Alonso *et al.*, 2003).

La publicidad y las campañas de prevención del cáncer de piel han provocado que gran parte de la población evite exponerse al sol; debido a lo cual, la insuficiencia de vitamina D ha llegado a ser una epidemia en los adultos mayores de 50 años (Holick, 2001; Tangpricha *et al.*, 2002). Éste también es el motivo de que los niños del Reino Unido pasen menos tiempo expuestos al sol, reduciendo así las oportunidades de sintetizar vitamina D en la piel y, por tanto, perjudicando su salud ósea (Diffey, 2005).

1.1 Descripción del proyecto OPTIFORD

Todo lo expuesto anteriormente dio lugar al proyecto OPTIFORD, citado al principio de esta introducción, y del cual se hablará más detalladamente a continuación.

1.1.1 Países Participantes: Centros

1. **Dinamarca:** "*Danish Institute for Food and Veterinary Research*" (DFVF) y "*The Royal Veterinary & Agricultural University*" (KVL).
2. **España:** "*Universidad Complutense de Madrid*" (UCM).

3. **Finlandia:** "*University of Helsinki*" (UH).
4. **Irlanda:** "*University College Cork*" (UCC).
5. **Polonia:** "*National Food and Nutrition Institute*" (IZZ).

1.1.2 Objetivos

Los objetivos básicos del proyecto OPTIFORD son los siguientes:

1. Proporcionar nuevos datos, información científica y metodologías que optimicen las estrategias de fortificación para poder así
2. Investigar si la fortificación de determinados alimentos es una estrategia viable para remediar el insuficiente estatus en vitamina D que determinados grupos de población presentan en Europa,
3. Determinar cuál es el nivel idóneo de fortificación que se debe fijar,
4. Establecer, mediante una base científica, las recomendaciones dietéticas para la vitamina D como nutriente, y
5. Construir una base de datos del contenido en vitamina D y calcio de los alimentos que son principal fuente de vitamina D y calcio en Europa.

1.1.3 Estudios

Para conseguir los objetivos citados se diseñaron 5 estudios diferentes. Las principales características de estos estudios son:

1. Determinar hasta que punto un incremento de la ingesta de vitamina D puede mejorar la acreción ósea en mujeres adolescentes sanas.
2. Investigar si las personas de edad avanzada pueden beneficiarse de la fortificación y cuales son los niveles adecuados de fortificación sin suponer un riesgo de toxicidad para la gente joven.
3. Evaluar la dosis necesaria de vitamina D (suplementos) para mantener un estado adecuado de esta vitamina, así como su efecto en la matriz ósea, en población inmigrante con reducida exposición a las radiaciones solares.
4. Determinar el estado actual en vitamina D existente en distintos países de la Unión Europea (Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia) en función de los distintos hábitos alimentarios, así como hábitos conductuales (exposición al sol), tanto en mujeres adolescentes como de edad avanzada ("Estudio de los Cinco Países").
5. Desarrollar un pan fortificado en vitamina D, alimento con un bajo contenido en grasa y consumido en toda Europa, y determinar la biodisponibilidad de la incorporación de la vitamina.

1.2 Objetivos de la Tesis Doctoral

- 1) Determinar el estatus nutricional de vitamina D en dos grupos de mujeres españolas (adolescentes y de edad avanzada) así como la influencia de sus hábitos alimentarios y conductuales (exposición al sol) en dicho estatus, dentro del marco del "Estudio de los Cinco Países" de la UE (QLRT-2000-00623).
- 2) Comparar los resultados de la muestra española (estatus nutricional en vitamina D, hábitos alimentarios y conductuales) con los de los otros países participantes en el "Estudio de los Cinco Países" (Dinamarca, Finlandia, Irlanda y Polonia), todo ello como base para el futuro estudio de la fortificación del pan en esta vitamina.

2 Situación bibliográfica

2.1 Historia de la vitamina D

La vitamina D ha existido sobre la faz de la Tierra por lo menos durante los últimos 500 millones de años. De manera inicial, se produjo en el fitoplancton del océano durante su exposición ante la luz solar. Aunque se desconoce su papel fisiológico en estas formas de vida inferiores, se cree que, tal vez, la vitamina D y sus precursores actuaron como un filtro solar natural absorbiendo la radiación ultravioleta (UV) de alta energía con el fin de proteger los distintos organelos.

Debido a razones que aun no se comprenden, durante su evolución, los vertebrados terrestres dependieron de la vitamina D para el desarrollo y mantenimiento de sus esqueletos osificados. La principal función fisiológica de la vitamina D en todos ellos consiste en mantener las concentraciones séricas de fósforo y calcio en los niveles adecuados para poder llevar a cabo los procesos celulares, las funciones neuromusculares y la osificación del hueso. La vitamina D logra este objetivo al aumentar la eficiencia del intestino delgado para absorber calcio y fósforo de la dieta y al movilizar las reservas de calcio y fósforo del hueso (Holick, 2002a).

Funk fue el que introdujo el término *vitamina*, en el cual *vita* significa vida y *amina* hace referencia a la estructura química, ya que se especulaba con que todas las vitaminas eran aminas. Aunque hoy se sabe que esto no es cierto (Walter, 2003).

En el año 1919, Mellanby descubrió que el aceite de hígado de bacalao curaba el raquitismo, atribuyendo esta acción a la vitamina A. Tres años más tarde, McCollum, después de destruir por oxidación la vitamina A de una muestra de aceite, vio que ésta seguía curando el raquitismo y predijo que otro factor era el responsable de la actividad antirraquítica, demostrando así, la existencia de una nueva vitamina a la que llamó vitamina D.

En la misma época, se descubrió que la exposición de los niños enfermos a la luz solar curaba el raquitismo y que alimentos grasos, irradiados con luz UV, también eran curativos (Primo, 1997a).

En 1924-25, varios investigadores pusieron de manifiesto la existencia de otra vitamina D, producida a nivel de la piel por acción de los rayos ultravioletas. De 1931 a 1936, las dos vitaminas fueron aisladas y su estructura esteroídica definida, aunque su mecanismo de acción no se entendería hasta 30 años más tarde. De este modo fue identificada la vitamina D como un factor nutricional. La síntesis del 7-dehidrocolesterol (provitamina D cutánea) se realizó en 1935 y el de la vitamina D en 1959.

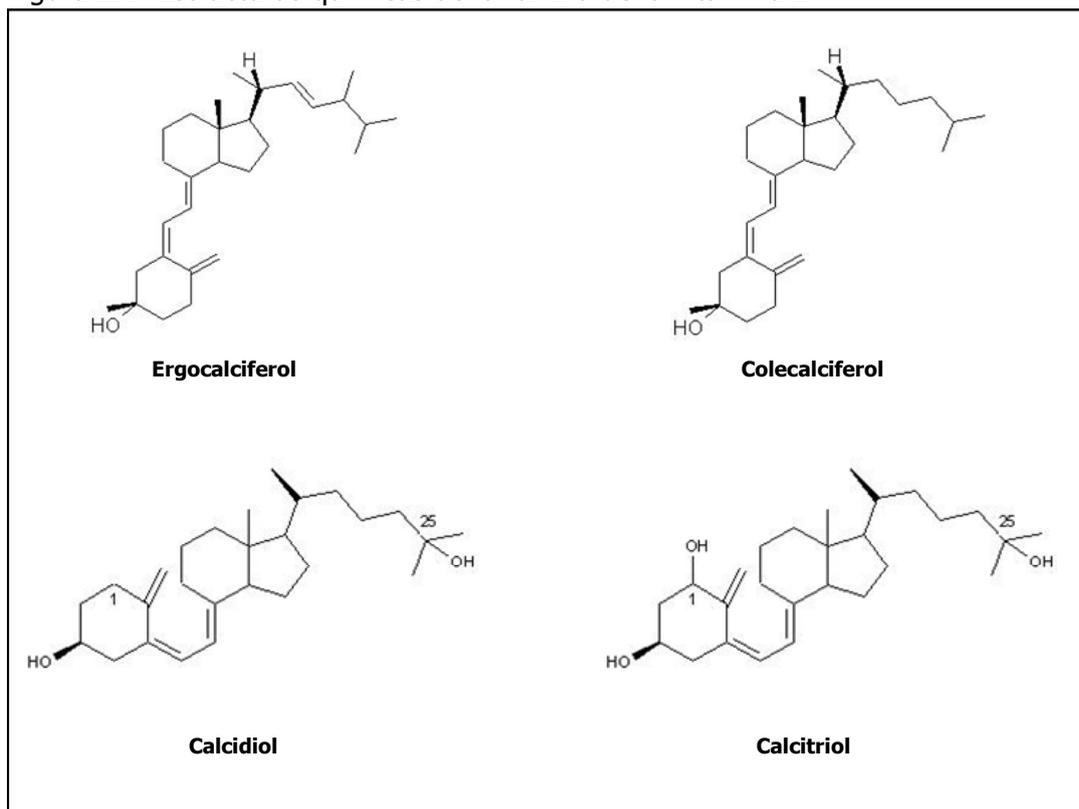
Ya en 1964, Norman detectó la existencia de tres metabolitos de la vitamina D que poseían igual actividad antirraquítica, estableciéndose la estructura del calcitriol en 1971. Posteriormente, se han ido descubriendo el resto de los derivados así como el mecanismo de regulación fosfocálcica (Le Grusse y Watier, 1993).

2.2 Estructura química y nomenclatura de la vitamina D

Al describir a la vitamina D o calciferol no nos referimos a un único compuesto, sino a una familia de seco-esteroides que presenta actividad vitamínica similar, siendo los más importantes el ergocalciferol o vitamina D₂, de origen vegetal, y el colecalciferol o vitamina D₃, de origen animal. Ambos vitámeros, con idéntica actividad biológica, se diferencian en la cadena lateral fijada al C₁₇: saturada para la D₃ e insaturada (C₂₂ y C₂₃) y metilada (C₂₄) para la D₂, aunque sus 1,25-dihidroxi-metabolitos tienen una potencia biológica equivalente (Le Grusse y Watier, 1993; Rapado, 2000).

Existen numerosos derivados de la vitamina D que desempeñan un papel particularmente importante a nivel metabólico. Los más importantes son: el calcidiol, el calcitriol y la 24,25-vitamina D₃, aunque la actividad de esta última es aun hoy discutida. Su actividad vitamínica parece estar ligada a la presencia de tres dobles enlaces en el ciclo abierto (Le Grusse y Watier, 1993).

Figura 2.1. Estructuras químicas de la familia de la vitamina D



Tanto el ergocalciferol como el colecalciferol derivan de sus respectivas provitaminas: ergosterol vegetal (provitamina D₂) y del 7-dehidrocolesterol de la piel (provitamina D₃). Ambas provitaminas se activan por los rayos ultravioletas convirtiéndose en previtaminas y, sucesivamente, vitaminas (Rojas, 1998a; Lips *et al.*, 1999; Hart, 2005). La irradiación produce la apertura del anillo B de los esteroides

precursores con formación de una cadena triinsaturada (Pedregal y Avendaño, 1993; Primo, 1997a).

Aunque la vitamina D₂ contribuye poco al estatus en vitamina D del organismo, tiene importancia debido a que en muchos países es común utilizarla como suplemento (Martínez *et al.*, 2000).

La vitamina D solía expresarse en unidades internacionales (UI) aunque actualmente es más común expresarla en µg (Tabla 2.1). Por definición: 1 UI equivale a 0,025 µg de vitamina D cristalizada.

Tabla 2.1. Medidas equivalentes de la vitamina D

Cantidad de vitamina D	Peso equivalente
1 UI	0,025 µg
40 UI	1 µg
400 UI	10 µg

(Le Grusse y Watier, 1993; Rojas, 1998b)

2.3 Propiedades físico-químicas de la vitamina D

La vitamina D se presenta bajo el aspecto de un polvo cristalino blanco-amarillento. Es fácilmente soluble en éter y cloroformo, ligeramente soluble en aceites y grasas e insoluble en agua.

La vitamina D es sensible a la luz, al oxígeno y a los ácidos, degradándose rápidamente. Es una vitamina liposoluble y relativamente termosensible, ya que en forma cristalizada es bastante estable al calor pero, por el contrario, en solución oleosa se isomeriza (Primo, 1997a).

2.4 Fuentes de vitamina D

La vitamina D existente en el organismo tiene dos orígenes: endógeno y exógeno.

- **Fuente endógena**

El colecalfiferol puede ser sintetizado en las capas basal y espinosa de la epidermis a partir del 7-dehidrocolesterol (provitamina D₃), por irradiación UV. También se puede encontrar 7-dehidrocolesterol en la dermis, aunque en cantidades muy pequeñas (Holick 2002a). La provitamina D₃ da lugar a la provitamina D₃ la cual es inestable y, posteriormente, se isomeriza a la forma estable de vitamina D₃ (Webb *et al.*, 1988; Ovesen *et al.*, 2003a).

- **Fuente exógena**

La dieta aporta vitamina D en forma de: colecalciferol (D₃) de origen animal y ergocalciferol (D₂) presente en los vegetales (no pudiendo ser sintetizado por el hombre) (Le Grusse y Watier, 1993; Rapado, 2000).

Hay que destacar que la exposición solar casual es la principal fuente de vitamina D para la mayoría de las personas, incluso en áreas de latitudes lejanas al ecuador (Moya, 2000), quedando la dieta en un segundo lugar. Estimando al alza, la exposición solar podría cubrir el 80-90% de los requerimientos corporales de vitamina D en los países soleados (Holick, 1996).

2.5 Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D es considerada una hormona ya que después de ingerida o sintetizada en la piel tiene que metabolizarse –vía hígado y riñón- hasta transformarse en su forma activa que actúa sobre distintos órganos diana (intestino y hueso, principalmente). El principal metabolito activo, el calcitriol, se produce mayoritariamente en el riñón y ejerce sus acciones sobre los órganos señalados, mediante su unión a receptores. Este metabolito activo es considerado como una auténtica hormona y su precursor, como una prohormona más que como una provitamina (Woollard y Indyk, 2003; Norman, 2003).

La vitamina D aportada por la alimentación se incorpora con los ácidos biliares, ácidos grasos libres y otras vitaminas liposolubles a las micelas, absorbiéndose a nivel del duodeno y yeyuno. No requiere digestión previa para su absorción la cual parece efectuarse mediante un mecanismo de difusión pasiva. Al ser por difusión pasiva, es una absorción lenta e incompleta (del 50 al 80% del contenido alimentario) (Le Grusse y Watier, 1993). No existe control sobre esta etapa, de forma que se absorben cantidades tan grandes como sean ingeridas tanto sean D₂ o D₃ (Moya, 2000). Una vez alcanzada la vía linfática en forma de quilomicrones, penetra en la circulación sanguínea unida a una proteína específica, la DBP o VDBP ("*vitamin D binding protein*") (Rojas, 1998c; Rapado, 2000).

La vitamina D₃ sintetizada en la piel también se une a este tipo de proteína para ser transportada, a través de la sangre, hasta el hígado donde sufrirá, junto con la vitamina D procedente de la dieta, una transformación posterior.

Desde el punto de vista biológico, la vitamina D es intrínsecamente inactiva y requiere hidroxilaciones sucesivas en hígado y riñón para formar el calcitriol, su forma biológicamente más activa.

Teniendo en cuenta la importancia de la síntesis endógena y del débil contenido en vitamina D₂ de la dieta, hay que resaltar que los principales derivados provienen de la vitamina D₃ (Le Grusse y Watier, 1993). La D₂ está sujeta a la misma conversión

metabólica que la vitamina D₃, para formar 25-OHD₂ y 1,25(OH)₂D₂ (Parfitt *et al.*, 1982).

Vía sanguínea, el colecalfiferol (procedente de la dieta o sintetizado en la piel) alcanza el hígado, donde sufre la primera hidroxilación en el carbono 25, reacción mediada por la enzima 25 hidroxivitaminaD₃-hidroxilasa (25-OHasa) dando lugar al calcidiol (25-hidroxivitamina D₃ o 25-OHD₃) (Rojas, 1998c; Rapado, 2000).

El calcidiol pasa a la sangre unido a la DBP y es transportado al riñón, donde vuelve a sufrir otra hidroxilación, concretamente en la posición 1 α o 24R, dependiendo del metabolismo fosfocálcico, para dar origen al calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D₃ o 1,25(OH)₂D₃), el metabolito activo de la vitamina D₃, o a la 24,25-vitamina D₃ (24R,25-dihidroxivitamina D₃ o 24,25(OH)₂D₃). La hidroxilación del calcidiol en la posición 1 α se realiza por medio de la 25 hidroxivitaminaD₃-1 α -hidroxilasa (1 α -OHasa) (Rapado, 2000) que, al igual que la 25-OHasa, es una enzima mono-oxigenasa dependiente (Le Grusse y Watier, 1993).

Aunque el riñón (concretamente las células del túbulo contorneado proximal) es el principal órgano donde están ubicadas estas hidroxilasas, otros tejidos y células, tales como los macrófagos activados, queratinocitos, intestino (Quesada y Luque, 2000; Rapado, 2000), placenta (Vaquero, 2003), etc., pueden llevar a cabo la síntesis del calcitriol.

Los queratinocitos no sólo producen calcitriol al incidir los rayos UV solares sobre el 7-dehidrocolesterol, sino que además, partiendo del calcidiol orgánico, sintetizan calcitriol y 24,25-vitamina D₃ pero sin contribuir significativamente a los niveles circulantes de estos metabolitos (Quesada y Luque, 2000).

A diferencia de la 25-hidroxilación en el hígado, la 1 α -hidroxilación en el riñón se regula según los requerimientos de 1,25(OH)₂D₃. Por ejemplo, durante el embarazo, lactación y crecimiento, la concentración plasmática de 1,25(OH)₂D₃ está aumentada probablemente por una síntesis incrementada en el riñón. La 1 α -OHasa se estimula por varios factores iónicos (calcio, fósforo, magnesio y potasio) y hormonales (calcitonina, hormonas sexuales, hormona del crecimiento, prolactina, insulina, etc.), particularmente por la hormona paratiroidea (PTH) (Norman, 2003).

El catabolismo del calcitriol, mediado por la 25-hidroxivitaminaD₃-24R-hidroxilasa (24-OHasa) y controlado por el propio calcitriol de manera que se reduce sus concentraciones plasmáticas cuando están elevadas, da lugar a más de 30 metabolitos prácticamente inactivos, entre los que destacan la 24,25-vitamina D₃ y la 25,26-vitamina D₃ (Le Grusse y Watier, 1993; Rapado, 2000). La 24,25-vitamina D₃ es quizás el más discutido de los metabolitos en cuanto a su acción pues unos lo consideran un producto de degradación inactivo mientras que otros le reconocen acciones en el crecimiento y maduración del cartílago, importancia durante el

desarrollo fetal (Martínez *et al.*, 2000) e incluso se le reconoce como hormona esteroidea (Norman, 2003).

2.6 Almacenamiento, transporte, difusión y eliminación

Al contrario que las otras vitaminas liposolubles, la vitamina D no se almacena a nivel del hígado salvo en los pescados magros. Los principales lugares de **almacenamiento** son: el tejido adiposo (bajo la forma de vitamina D) y los músculos (bajo la forma de 25-OHD) (Le Grusse y Watier, 1993; Rojas, 1998c).

La vitamina D₃ y sus metabolitos son moléculas lipofílicas y por su baja solubilidad en el medio acuoso del plasma necesitan ser **transportados** unidos a proteínas plasmáticas, concretamente a la DBP (85%) y a la albúmina (15%) (Quesada, 2004). La proteína DBP circula a concentraciones 20 veces superior a la de los metabolitos de la vitamina D. En condiciones fisiológicas casi toda la vitamina D circulante está unida a estas proteínas, lo que evita la intoxicación por dicha vitamina (Rapado, 2000).

En relación al transporte de la 1,25(OH)₂D₃, hay que destacar que del calcitriol que circula en plasma, el 87% lo hace unido a la DBP, alrededor del 13% lo hace unido a la albúmina y sólo un 0,4%, aproximadamente, circula libre (Fuentes *et al.*, 2003).

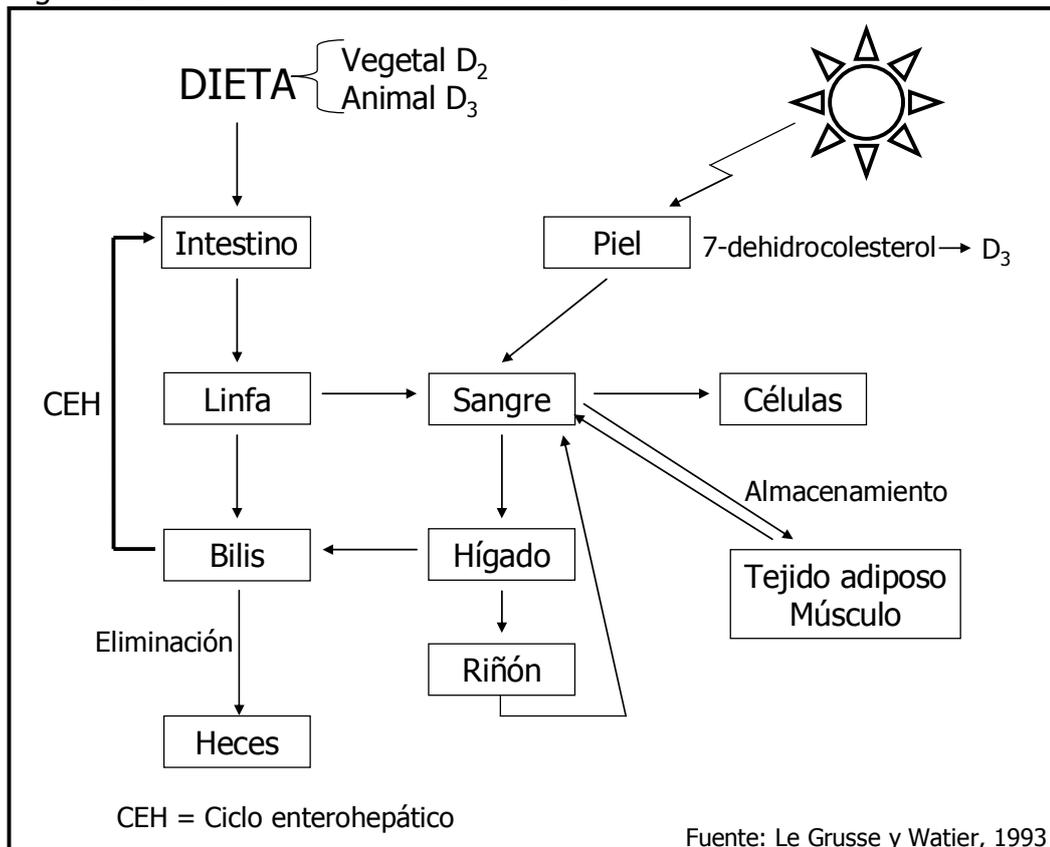
La principal **forma circulante** es la 25-OHD ligada a la DBP (5-30 ng/ml). Los otros metabolitos se presentan en concentraciones mucho más bajas (Le Grusse y Watier, 1993).

Los niveles séricos de 25-OHD₃ y 24,25(OH)₂D₃ varían según la época del año. Estos son máximos al final del verano y mínimos al final del invierno, poniendo de manifiesto la relación exposición solar-síntesis endógena. Aunque la luz solar incrementa la concentración sérica de 25-OHD₃ no influye sobre la tasa de 1,25(OH)₂D₃, lo que sugiere la existencia de una regulación muy fina de la hidroxilación renal (Le Grusse y Watier, 1993).

En el hígado la 25-OHD₃ está conjugada con el ácido glucurónico, se excreta con la bilis y se reabsorbe después gracias al ciclo enterohepático (Figura 2.2). Tanto la vitamina D como la mayoría de sus metabolitos son **eliminados** vía fecal, existiendo numerosas vías de degradación, como la formación de derivados trihidroxilados.

El calcitriol tiene una vida media en plasma de 4-5 horas, tras las cuales y en casos de normalidad, se estimula la 24-OHasa iniciándose así la vía metabólica degradativa que conduce al ácido calcitriólico o 1,24,25 vitamina D, hidrosoluble y que es así eliminado por orina y heces (Moya, 2000; Borrajo, 2001).

Figura 2.2. Metabolismo de la vitamina D



2.7 Metabolitos de la vitamina D: calcidiol y calcitriol

El **calcidiol** tiene una ínfima capacidad para unirse a los receptores de vitamina D y, por tanto, para tener una respuesta biológica eficaz. Sin embargo, su medida indica el estado nutricional de vitamina D en el organismo (Martínez *et al.*, 2000; Rapado, 2000).

Entre otros muchos factores que posteriormente serán desarrollados, los valores de calcidiol se ven afectados por la exposición solar, la dieta y por múltiples procesos: digestivos (síndromes de malabsorción, enfermedad gastrointestinal, etc.), hepáticos, síndrome nefrótico, alcohol o determinada medicación.

El **calcitriol** es diez veces más activo que la vitamina D₃ y ejerce sus acciones, principalmente en intestino y hueso, controlando el metabolismo fosfocálcico (Moya, 2000; Borrajo, 2001). Ya se ha indicado que los valores de calcitriol pueden estar regulados por el calcio, magnesio, fósforo, PTH, e incluso existe una autorregulación por él mismo. Concretamente, la concentración de calcio del espacio extracelular produce una modulación de la síntesis del calcitriol. Así, un descenso del contenido de calcio provocaría la activación de la síntesis de la PTH, la cual activaría a la 1 α -OHasa, provocando un aumento de la síntesis del calcitriol. Este aumento se reflejaría en la

homeostasis del calcio: aumento de la absorción intestinal, resorción ósea y reabsorción renal de este ion, lo que conllevaría a un incremento del contenido de calcio en el espacio extracelular (Rapado, 2000).

El principal efecto biológico del calcitriol es mantener los niveles séricos de calcio dentro de unos estrechos límites, lo cual es fundamental para salvaguardar la propia vida y que el calcitriol realiza aumentando la absorción intestinal de calcio y favoreciendo la formación de osteoclastos, quienes movilizan las reservas de calcio desde el esqueleto hacia la circulación (Sosa, 2000).

Como se ha comentado anteriormente, el calcitriol interviene regulando su propia síntesis mediante:

- el control que ejerce sobre la PTH (principal agonista de la 1α -OHasa) y,
- un mecanismo de retro-alimentación que actúa como regulador negativo de su propia síntesis a nivel renal (Rapado, 2000).

La concentración de calcitriol sérico en mujeres jóvenes es mayor durante el estirón puberal (11-13 años de edad) que en la niñez o juventud. Existe una correlación positiva entre los niveles de calcitriol y la acumulación de masa ósea durante el crecimiento puberal, en respuesta, presumiblemente, a los altos requerimientos de calcio durante esta fase crítica del desarrollo del esqueleto (Ilich *et al.*, 1997).

2.8 Fisiología de la vitamina D

2.8.1 Mecanismo de acción

El calcitriol es más hidrófilo y tiene menor afinidad por la DBP que la 25-OHD₃, lo que facilita que en su forma libre alcance los órganos diana, donde el calcitriol ejerce sus efectos mediante dos mecanismos: regulando la transcripción genética (vía genómica) y mediante un receptor de membrana -receptor de superficie celular de la vitamina D o VDRm- (vía no genómica) (Quesada y Luque, 2000).

2.8.1.1 Vía genómica

La 1,25(OH)₂D₃ actúa de la misma forma que las hormonas esteroideas, ejerciendo su acción por unión a receptores nucleares, induciendo, posteriormente, la síntesis del ARN mensajero (ARNm). La 1,25(OH)₂D₃ se une a un receptor: una proteína intracelular de alta afinidad presente en el núcleo (receptor nuclear de la vitamina D o VDR), que se activa por este fenómeno. El complejo calcitriol-receptor se une a secuencias reguladoras del ADN nuclear y controla la transcripción de ARN mensajeros específicos que a su vez controlan la síntesis de proteínas específicas: CaBP o calbindina (*Calcium Binding Protein*), osteocalcina, fosfatasa alcalina, etc.

En las células intestinales, la calbindina promueve la absorción de calcio por difusión facilitada: unión del calcio en el borde en 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 la CaBP transfiere el ion a una bomba Ca-ATPasa que lo vuelca a la circulación (Loveridge, 2000; Quesada, 2004; Lips 2006). Una molécula de CaBP intestinal transporta dos moléculas de calcio.

Existen varios tipos de calbindinas: CaBP intestinal, CaBP ósea, CaBP renal y CaBP cutánea, todas ellas con estructuras diferentes (Le Grusse y Watier, 1993).

2.8.1.2 Vía no genómica

El calcitriol, además de regular la expresión genética, también tiene acciones no genómicas que incluyen la capacidad de estimular el paso de calcio a través de la membrana plasmática. Este transporte rápido de calcio es conocido como "transcaltaquia" y en él están involucrados la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana y el transporte vesicular de calcio (Norman, 1990).

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene mayor afinidad por los receptores de vitamina D (VDR y VDRm) que la 25-OHD_3 (Hart, 2005).

2.8.2 Funciones biológicas

La vitamina D, junto con la PTH, regula la absorción de calcio y fósforo en el intestino, su reabsorción en el riñón, su transporte al feto, su unión a la estructura proteica del hueso, la actividad de la fosfatasa alcalina, etc. (Primo, 1997a).

2.8.2.1 Función sobre el metabolismo fosfocálcico

Los órganos diana tradicionales de la vitamina D (intestino, hueso, riñón y glándulas paratiroides) poseen receptores que, ocupados por el calcitriol, desencadenan señales que producen respuestas biológicas relacionadas con la absorción/reabsorción de calcio-fósforo y la resorción/formación del hueso.

La función biológica más importante de la vitamina D sobre el hueso es su contribución a la movilización del calcio óseo en situaciones en las que el calcio dietético es insuficiente para mantener constantes los niveles séricos de calcio.

2.8.2.1.1 Otras hormonas del metabolismo fosfocálcico

Aparte de la vitamina D existen otras dos hormonas que intervienen en el metabolismo del calcio: la, ya mencionada, hormona paratiroidea o parathormona (**PTH**), secretada por la paratiroides y con actividad hipercalcemiante, y la **calcitonina**, secretada por la tiroides y con actividad hipocalcemiante. Ambas conjuntamente regulan el control homeostático del metabolismo fosfocálcico.

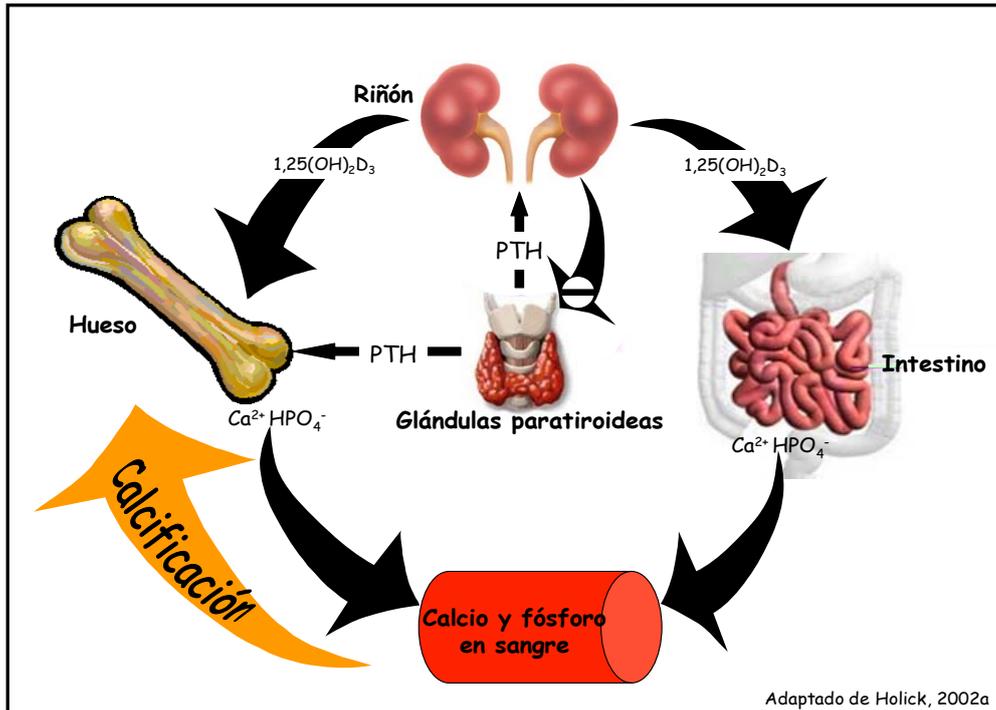
En casos de hipocalcemia, se estimula la secreción de la PTH, lo que conlleva a su vez a la estimulación de la 1α -OHasa renal que cataliza la síntesis de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El calcitriol aumenta la absorción intestinal del calcio y del fósforo y, en asociación con la PTH, moviliza el calcio óseo. Además, la PTH previene la pérdida renal de calcio, reabsorbiendo más del 98% del calcio filtrado (Figura 2.3). Por otro lado, en casos de hipercalcemia, es la secreción de calcitonina la que es estimulada. Ésta frena la resorción ósea de calcio y estimula la excreción urinaria de calcio y fósforo. De este modo la acción conjugada de estas hormonas controla la homeostasis fosfocálcica (Le Grusse y Watier, 1993; Fuentes *et al.*, 2003).

Hay que resaltar que la PTH secretada en respuesta a la hipocalcemia es el principal factor estimulador de la síntesis y secreción del calcitriol, resultando a su vez inhibida por el propio calcitriol (directa e indirectamente) (Quesada y Luque, 2000).

La medición de la concentración de PTH en el suero es útil para el diagnóstico y seguimiento de los diversos tipos de hiperparatiroidismo. Se han descrito disminuciones de la concentración sérica de PTH debidas a la raza blanca y aumentos debidos a la raza negra (Fuentes *et al.*, 2003) o al envejecimiento (Castillo y Sosa, 1998).

Existen distintas técnicas analíticas para determinar la concentración sérica de PTH: el inmunoensayo (Brot *et al.*, 2001; Bates *et al.*, 2003), la inmunoquímico-luminometría (Chapuy *et al.*, 1996; Ybarra *et al.*, 2003) y el análisis inmunorradiométrico (IRMA), siendo este último el más utilizado para la determinación de la PTH intacta (PTH_i) (García, 2004a) tanto en PEA (Dubbelman *et al.*, 1993; Martínez *et al.*, 1996; Castillo y Sosa, 1998; Thomas *et al.*, 1998; Bettica *et al.*, 1999; Melin *et al.*, 1999) como en adolescentes (Fuleihan *et al.*, 2001). En el caso de la PTH_i, determinada por IRMA, los valores de referencia para los adultos son 1,1-6,9 pmol/l (10-65 ng/l) (Fuentes *et al.*, 2003).

Figura 2.3. Acciones biológicas de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$



2.8.2.1.2 Órganos diana

Intestino

El principal papel biológico del calcitriol sobre el intestino es mantener la homeostasis fosfocálcica, aumentando la eficiencia del intestino delgado para absorber el calcio y el fósforo dietético (Sánchez *et al.*, 2002).

Existe un mecanismo de acción precoz donde el calcitriol actúa modificando la estructura de la membrana de las células intestinales (vía no genómica) pero, el principal mecanismo, más tardío, es comparable al de las hormonas esteroideas y necesita la síntesis de la proteína transportadora: CaBP (vía genómica) (Le Grusse y Watier, 1993; Quesada, 2004).

Además de la absorción de calcio dependiente de vitamina D (mecanismos anteriormente comentados), a nivel intestinal, también existe un transporte pasivo del calcio por difusión celular. A diferencia de la absorción de calcio dependiente de vitamina D que tiene un máximo, la absorción de calcio independiente de vitamina D no se satura sino que depende del gradiente de calcio, es decir, de la ingesta de calcio (Lips, 2006).

El 90% del calcio se absorbe en el intestino delgado (íleon, yeyuno y duodeno, respectivamente, 60%, 20% y 10%) mientras que el resto lo hace en el colon (8%) y en el estómago (2%) (Borrajo, 2001).

Hueso

Las acciones de la vitamina D sobre el hueso (resorción y formación) son muy importantes, de hecho la vitamina D fue descrita inicialmente como un factor antirraquítico. El calcitriol es el que ejerce una acción predominante, pero también ejercen acciones importantes la 24,25-vitamina D_e, incluso, el calcidiol.

Aunque la vitamina D es habitualmente reconocida como factor determinante de la mineralización ósea, no hay evidencia de que el calcitriol participe directamente en este proceso (Quesada y Luque, 2000). La 1,25(OH)₂D₃ desencadena una mineralización ósea de forma indirecta por el aumento de la calcemia mientras la 24,25(OH)₂D₃ parece actuar de forma directa sobre los osteoblastos (Le Grusse y Watier, 1993). El calcitriol contribuye principalmente a la mineralización de la capa osteoide -matriz recientemente formada aun no calcificada (Geneser, 1993)-, manteniendo la concentración extracelular de calcio y fosfato en los niveles adecuados que conducen al depósito de la hidroxapatita cálcica en la matriz ósea (Quesada y Luque, 2000).

Riñón

El riñón es la fuente de producción del calcitriol y 24,25-vitamina D₃ en función de los niveles de calcio y fósforo. Aunque las células tubulares renales tienen VDR, no está claro si el calcitriol modifica la reabsorción tubular de calcio y fósforo directamente (Quesada y Luque, 2000).

Glándulas paratiroides

Las principales células de las glándulas paratiroides poseen receptores para el calcitriol (VDR y VDRm). Al unirse el calcitriol a estos receptores se disminuye la síntesis y secreción de la PTH por un mecanismo genómico (Quesada y Luque, 2000).

Desde un punto de vista global, la vitamina D es hipercalcemiante y la finalidad de sus diferentes acciones es la de mantener un "*pool*" fosfocálcico sérico adecuado y disponible para mantener la mineralización del hueso.

Otros órganos

Existen receptores específicos para el calcitriol dentro de otros órganos que no son los principales órganos diana del metabolismo fosfocálcico, ya comentados anteriormente.

Durante el embarazo y la lactancia, la síntesis de CaBP aumenta lo que entraña un aumento de la absorción intestinal del calcio. El transporte placentario del calcio está controlado por la vitamina D. Existen receptores para

la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a nivel de la **placenta**, donde se sintetiza la CaBP. Estos mecanismos están implicados en la mineralización del esqueleto fetal.

Los receptores de las **glándulas mamarias** podrían estar implicados dentro de la regulación de la concentración de calcio en la leche.

La vitamina D es necesaria para el buen funcionamiento **muscular**, regulando la concentración de calcio. En casos de carencia de vitamina D se han observado anomalías en el electromiograma así como debilidad muscular (Le Grusse y Watier, 1993).

2.8.2.2 Otras funciones

El calcitriol a través de mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos, ejerce un importante papel sobre la proliferación y diferenciación celular (Holick, 2002b), regulación de la función inmune, secreción hormonal y desarrollo fetal entre otras (Quesada y Luque, 2000; Rapado, 2000).

Existen receptores para el calcitriol en órganos que no están directamente implicados dentro del metabolismo fosfocálcico. Estos órganos diana serían las células β de los islotes de Langerhans del páncreas (especialmente ricas en CaBP), las células de Sertoli testiculares, el sistema nervioso central, los órganos hematopoyéticos, los tumores malignos, etc. (Quesada y Luque, 2000; Holick, 2001).

En los **órganos hematopoyéticos**, el calcitriol induce la formación de macrófagos a partir de precursores mieloides. Inhibe la proliferación de los linfocitos B y T activos y la síntesis de inmunoglobulinas, y estimula la agregación plaquetaria (Le Grusse y Watier, 1993).

2.9 Fotobiología de la vitamina D

El 7-dehidrocolesterol por acción de las radiaciones solares ultravioleta B (UVB), se transforma en la vitamina D_3 o colecalciferol siendo, esta síntesis cutánea, la principal fuente de vitamina D en el ser humano que habita en países soleados.

El 7-dehidrocolesterol o provitamina D_3 se encuentra en los estratos espinoso y basal de la epidermis y al ser irradiado por la luz UVB (290-320 nm) da lugar a la previtamina D_3 , si persiste la irradiación se isomeriza a varios productos biológicamente inactivos (pircalciferol, lumisterol y taquisterol) en un mecanismo protector del exceso de formación de vitamina D_3 (Webb *et al.*, 1988; Loveridge, 2000; Quesada, 2004).

Por acción térmica, tras la exposición a la luz solar, la previtamina D_3 se transforma en suprasterol I, suprasterol II (ambos biológicamente inertes) y 5,6-trans-vitamina D_3 . Ésta se une a la DBP, presente en el lecho capilar de la piel, y es transportada, a través de la sangre, hasta el hígado, donde sufre la primera hidroxilación.

Así, la luz solar, a través de su actividad fotoquímica, regula la producción de previtamina D₃ y vitamina D₃ en la piel. La rotura fotoquímica del anillo B de la provitamina D₃ entre los carbonos 9 y 10, para dar lugar a la previtamina D₃ y vitamina D₃, le confiere el nombre de "seco" esteroide (Rapado, 2000).

La producción endógena de vitamina D es de gran importancia en cualquier latitud. En las franjas tropicales y subtropicales (45° latitud norte y 45° latitud sur), donde prácticamente se congrega el 80% de la población mundial, es donde la síntesis endógena contribuye en mayor medida al estatus nutricional de vitamina D (Moya, 2000). En cambio, en los países de latitudes más septentrionales, esta contribución es menor, siendo más probable la aparición de deficiencia de vitamina D.

La síntesis cutánea cubre una parte más o menos importante de las necesidades de vitamina D en función de factores ambientales (latitud, estación, clima, etc.) e individuales (estilo de vida, edad, pigmentación, etc.). Aunque es difícil de evaluar, esta síntesis podría cubrir del 50% (Le Grusse y Watier, 1993) al 90% (Holick, 1996) de las necesidades.

Las recomendaciones sobre la cantidad de exposición solar capaz de satisfacer las necesidades corporales de vitamina D son muy controvertidas y varían de un autor a otro. En 1967, Loomis aseguraba que los niños europeos caucásicos eran capaces de sintetizar 10 µg de vitamina D al día mediante la exposición diaria al sol de sus caras y sonrosadas mejillas (aproximadamente 20 cm²). En 2001, Holick indicaba que la exposición de la cara, manos y brazos de dos a tres veces por semana (el tiempo depende del tipo de piel, latitud y época del año) representaría la tercera parte o la mitad de la dosis mínima de radiación UV necesaria para provocar un eritema. Es la llamada dosis mínima eritematosa o MED ("*minimal erythema dose*"). Siguiendo estas recomendaciones durante la primavera, verano y otoño estarían cubiertos los requerimientos corporales de vitamina D durante todo el año. En otras palabras, la dosis semanal de alrededor de 1 MED en estas zonas corporales debería ser suficiente para prevenir la deficiencia de vitamina D. Otros autores apuntan que 5-10 minutos, dos o tres veces por semana, serían suficientes para producir eficazmente vitamina D (Diffey, 2005). En latitudes extremas del norte o del sur, durante el invierno, la exposición de la cara y las manos durante 30 minutos por semana podría ser suficiente para evitar deficiencias (Moya, 2000).

2.10 Exposición solar

La incidencia de las radiaciones UV sobre la piel humana tiene efectos positivos tales como la síntesis de la vitamina D₃ (Kimlin *et al.*, 2003). Cualquier producto con protección solar (cremas fotoprotectoras) que interfiera con la penetración de las radiaciones solares UV en la piel, disminuirá la producción cutánea de vitamina D₃ (Hart, 2005).

Es importante conocer los dos principales factores que determinan la cantidad de vitamina D₃ que puede producirse fotoquímicamente por la exposición solar: la cantidad de sustrato y las características de la luz -cantidad (intensidad) y calidad (longitud de onda apropiada)-. Además de estos, existen distintos factores que influyen en la síntesis endógena de la vitamina D:

- a) Factores ambientales: La cantidad de radiación solar que llega a la tierra depende de:
1. **La latitud:** En las zonas más cercanas al ecuador las radiaciones solares tienen mayor intensidad. Concretamente, a latitudes mayores de 40°-45° al norte o al sur del ecuador, disminuye la síntesis de vitamina D (Webb *et al.*, 1988; Duró, 2003).
 2. **La estación del año:** En otoño e invierno la cantidad de radiación solar que llega a la tierra es menor que en primavera y verano. En la parte norte de EEUU y Canadá, así como en el noroeste de Europa, la producción de vitamina D está prácticamente ausente durante el invierno (Lips *et al.*, 1999), siendo de marzo a octubre el período de máxima fotoconversión (Webb *et al.*, 1988).
 3. **La hora del día:** Cuanto más alto está el sol (mediodía), más intensa es la radiación UV, ya que incide más verticalmente sobre la superficie de la tierra y ha de atravesar menor cantidad de atmósfera.
 4. **La altitud:** Como en el caso anterior, a mayor altitud, menor cantidad de atmósfera debe atravesar la radiación; de manera que, por cada 1000 metros de altura, la radiación UV aumenta entre un 6% y un 8%.
 5. **Las condiciones climatológicas:** Las nubes muy gruesas suelen disminuir la cantidad de radiación UV. Sin embargo, las nubes finas dejan pasar la mayoría de la radiación UV e incluso, en ocasiones, se produce un efecto contrario y la cantidad de radiación aumenta.
 6. **La reflexión:** Cuando los rayos UV llegan a la superficie terrestre, parte son absorbidos y parte reflejados. La hierba y la arena reflejan menos de un 10%; sin embargo, la nieve puede reflejar hasta el 80% de la radiación que le llega.
 7. **Otros:** La polución ambiental, la concentración de oxígeno en la atmósfera y estratosfera, etc., disminuyen la cantidad de radiación solar que llega a la población, comprometiéndose la síntesis endógena.

b) Factores que dependen directamente del individuo o de sus hábitos:

1. **Cantidad de 7-dehidrocolesterol (provitamina D₃) en la piel:** En situaciones de nutrición adecuada suele haber una cantidad suficiente (25-50 µg/cm²) de 7-dehidrocolesterol (Rapado, 2000).
2. **Edad:** Con la edad (concretamente en los ancianos) se ve disminuida la cantidad de 7-dehidrocolesterol que hay en la dermis y, además, existe una menor exposición solar (limitaciones motoras, institucionalización, etc.) (Mataix y Barrionuevo, 2002). A partir de los 50 años, la síntesis cutánea de vitamina D es un 50% menor que en los sujetos de 20 años, disminuyendo hasta el 25% en las personas mayores de 70 años (Duró, 2003).
3. **Pigmentación (cantidad de melanina) y queratinización de la piel:** La síntesis de vitamina D está regulada por dos procesos: la pigmentación y la queratinización del estrato córneo, el cual permite regular la cantidad de radiación UV que penetra desde la capa externa de la piel hasta el lugar de síntesis de vitamina D (Loomis, 1967). La melanina cutánea compite con la provitamina D₃ por los fotones de luz UV, limitando así la producción de vitamina D₃ en la piel. Por ello, en las personas de piel oscura la producción de vitamina D₃ es menor, requiriéndose mayor exposición solar para la biosíntesis de cantidades similares de vitamina D (Hawkins, 2000). Por otro lado, una hiperqueratinización provocaría un engrosamiento del estrato córneo. En función de estos dos procesos, se puede clasificar a las pieles en blancas (despigmentadas y desqueratinizadas), amarillas (principalmente queratinizadas) y negras (principalmente pigmentadas). Los distintos tipos de pieles son adaptaciones del estrato córneo para maximizar la penetración de las radiaciones UV en las latitudes septentrionales y minimizarlas en las latitudes cercanas al ecuador, manteniéndose así la síntesis de vitamina D dentro de los límites fisiológicos (Loomis, 1967). Así se explica la menor concentración de calcidiol en personas de piel oscura. De hecho, hay una correlación inversa entre la latitud y el color de la piel, la cual se vuelve más blanca a medida que se eleva la latitud mejorando la biosíntesis cutánea de vitamina D (Moya, 2000; Rapado, 2000). El bronceado (pigmentación y queratinización) que aparece tras la exposición al sol, por ejemplo durante el verano, contribuye a reducir la síntesis de vitamina D (Loomis, 1967).
4. **Uso de cremas protectoras:** La mayoría de las cremas con protección solar combinan un fotoprotector químico (que absorbe los rayos UV) con

un fotoprotector físico inorgánico, dando así un amplio espectro de protección (Moloney *et al.*, 2002). Aunque, actualmente los fotoprotectores solares en España no contienen ácido p-aminobenzoico o PABA (filtro químico UVB que interfiere con la síntesis cutánea de vitamina D₃), hay que recordar que en el pasado si se utilizaron (Lips *et al.*, 1999). En 1987, Matsuoka y sus colaboradores, observaron que las personas que utilizaban crema protectora con factor 8 (agente protector PABA) cuando se exponían al sol, presentaban valores de calcidiol sérico inferiores a los que no la utilizaban. La administración tópica de cremas solares con factor de protección mayor de 8 reduce hasta un 95% la síntesis cutánea de vitamina D₃; por ello, a aquellas personas que necesiten utilizar estos productos se les debe recomendar tomar el sol durante 15 minutos antes de aplicarlos en la piel. Los ancianos son especialmente sensibles a padecer cáncer de piel por la acción solar debido a lo cual son uno de los principales grupos de usuarios de las cremas fotoprotectoras (Rapado, 2000).

Sin embargo, hay otros autores (Moloney *et al.*, 2002) que afirman que los niveles de vitamina D no se ven afectados por el uso continuo de cremas con protección solar.

5. **Ropa:** La ropa evita la fotosíntesis de la vitamina D₃ (Lips *et al.*, 1999). A menor área corporal expuesta, menor síntesis de vitamina D₃ (Ovesen *et al.*, 2003a). La elección de la ropa, tanto el tipo de tejido como la cantidad, puede influir en los niveles séricos de vitamina D. Los tejidos con fibras más gruesas son las que más evitan la producción endógena (Hart, 2005).
6. **Conducta en relación a la exposición solar:** En general, las PEA no suelen exponerse mucho al sol, ya sea por decisión propia para evitar los posibles efectos perjudiciales del sol, en el caso de las PEA de vida independiente, o porque tengan limitadas las salidas al exterior, en el caso de las PEA que permanecen recluidas en instituciones. En el estudio multicéntrico SENECA se observó que las PEA de los países del sur de Europa tendían a evitar la exposición al sol (por miedo a los efectos dañinos de las radiaciones) mientras que las que vivían en los países del norte, intentaban pasar el mayor tiempo posible expuestas al sol. Esta condición dio lugar a que las PEA de los países del sur tuvieran menores concentraciones de vitamina D en sangre que las del norte (Moreiras *et al.*, 1993).

En definitiva, todos estos factores limitan extraordinariamente la síntesis endógena y condicionan la dependencia exógena de vitamina D (dieta), convirtiéndola

así en un verdadero nutriente en determinados grupos de población (PEA, adolescentes, inmigrantes de piel morena en países de latitudes septentrionales, etc.).

Aunque hay autores (Fuleihan *et al.*, 2001; OMS, 2002) que afirman que la mayoría de los adolescentes deberían poder sintetizar suficiente vitamina D aun cuando se expusieran poco al sol (únicamente los niños que viviesen en latitudes extremas del norte o del sur podrían necesitar suplementos de vitamina D), la mayoría de los adolescentes europeos, junto con el resto de la población, necesitan exponerse al sol de forma regular durante el verano para crear reservas suficientes que aseguren un estatus adecuado de vitamina D durante el invierno y primavera (Ovesen *et al.*, 2003a).

2.10.1 Medida de la exposición solar

Por todo lo comentado anteriormente, parece importante medir la exposición solar en cualquier trabajo que estudie el estatus nutricional de vitamina D.

Actualmente, existen distintas formas de medir la exposición solar a la que la población está expuesta, siendo las principales técnicas utilizadas: cuestionarios de exposición solar y dosímetros.

En los cuestionarios de exposición solar se recoge información sobre los hábitos de exposición solar ("¿Con qué frecuencia se exponen al sol?", "¿Qué tipo de ropa llevan?", etc.), el número de horas que los participantes pasan expuestos al sol (Diffey *et al.*, 1996; Brot *et al.*, 2001; Schoppen *et al.*, 2005), la cantidad diaria de exposición solar (horas/días) (Chapuy *et al.*, 1996), el uso de cremas solares, los viajes recientes a zonas soleadas (Thomas *et al.*, 1998), etc.

Los dosímetros miden las radiaciones UV a las que están expuestos los participantes que los llevan. La mayoría de los dosímetros son pequeños, similares a una chapa o broche y deben ir colgados al cuello o prendidos de la ropa. Existen distintos tipos de dosímetros según que sistema lleven incorporado para medir las radiaciones UV: un film sensible a las radiaciones UV (Diffey *et al.*, 1996), un reactivo fotosensible que al absorber radiación UV cambia de color en proporción a la intensidad lumínica (Du *et al.*, 2001) o esporas de *Bacillus subtilis* (Furusawa, 1998; Rettberg *et al.*, 1999; Möhrle, 2001). Este último tipo de dosímetro tiene varias ventajas -no le afectan las temperaturas extremas ni la humedad, tiene un período de almacenamiento (pre y postexposición) prolongado, fácil de utilizar y económico-frente a los demás y es el que se ha utilizado en el proyecto OPTIFORD.

En la tabla 2.2 aparecen recogidas las distintas técnicas empleadas en la determinación de la exposición solar, así como los países donde se realizaron los estudios y los grupos de edad estudiados.

Tabla 2.2. Técnicas para la determinación de la exposición solar

País	Estudio	Sexo	Grupo de edad	Técnica
Alemania	Rettberg <i>et al.</i> , 1998	H	Adultos	Dosímetro
China	Du <i>et al.</i> , 2001	M	Adolescentes	Dosímetro
Dinamarca	Brot <i>et al.</i> , 2001	M	PEA	Cuestionario
España	Schoppen <i>et al.</i> , 2005	M	Postmenopáusicas	Cuestionario
Francia	Chapuy <i>et al.</i> , 1996	M	PEA	Cuestionario
Reino Unido (Inglaterra)	Diffey <i>et al.</i> , 1996	M, H	Niños y adolescentes	Dosímetro y cuestionario
Suiza	Melin <i>et al.</i> , 1999	M, H	PEA	Cuestionario
EEUU	Thomas <i>et al.</i> , 1998	M, H	18-95 años	Cuestionario

M: mujer, H: hombre

2.11 Grupos de riesgo

Una vez analizados los factores que limitan la exposición solar (síntesis endógena), en función de ellos, se pueden establecer los principales grupos de riesgo de sufrir déficit de vitamina D. Además, habrá que tener en cuenta qué grupos de población tienen limitada la fuente exógena (vitamina D procedente de la dieta).

Los grupos con mayor riesgo de sufrir deficiencia de vitamina D son aquellos con:

a) Disminuida exposición a la radiación UV por:

1. Razones geográficas: La radiación UV disminuye a medida que aumenta la latitud y disminuye la altitud. Suecia, Noruega, Finlandia (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 1999), Islandia (Kristinsson *et al.*, 1998), la Pampa argentina (Oliveri *et al.*, 1993; Sánchez *et al.*, 2002; Lips, 2004), etc. son países con altos índices de deficiencia de vitamina D.
2. Razones culturales y religiosas que impiden que la población, especialmente los niños pequeños y las mujeres, se expongan al sol.
3. Hábitos de exposición solar: Evitar directamente el sol, uso de cremas fotoprotectoras, tomar el sol con poca frecuencia, etc.
4. Aumento de la pigmentación de la piel: cuanto mayor es la concentración de melanina en la piel, menor es la síntesis de vitamina D. Tienen más riesgo las personas de pieles oscuras que vivan en países de latitudes alejadas del ecuador.
5. Edad: prematuros, niños menores de un año y PEA (desarrollado en el apartado 2.11.2).

- b) Baja ingesta de vitamina D: PEA (Dapcich, 2005b) y mujeres adolescentes (desarrollado en los apartados 2.11.2 y 2.11.1, respectivamente).
- c) Enfermedades que interfieren en la absorción de la vitamina D o en su metabolismo:
 - 1. Personas con síndrome de malabsorción intestinal, en las que no sólo se disminuye la absorción de la vitamina D de la dieta, sino que se altera la circulación enterohepática de los metabolitos de dicha vitamina que son normalmente excretados en bilis y reabsorbidos posteriormente (Harrison, 2003; Riancho, 2004).
 - 2. Personas con alteraciones a nivel renal o hepático, en las que disminuye la capacidad de síntesis de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.
 - 3. Personas con trastornos nutricionales.
- d) Tratamientos farmacológicos que afectan al metabolismo de la vitamina D: antiepilépticos, anticonvulsivantes, rifampicina (Moro, 2001; Gurley y Hagan, 2003) e isoniazida (López y Requejo, 2000) (desarrollado en el apartado 2.20).

2.11.1 Mujeres adolescentes

La nutrición juega un papel crítico en el desarrollo del adolescente y el consumo de una dieta inadecuada puede influir desfavorablemente sobre el crecimiento somático y la maduración sexual (Hernández, 2001c).

La adolescencia es un período importante para la ganancia ósea pero también es una etapa de gran vulnerabilidad porque la interrupción de los procesos fisiológicos normales, ya sea por enfermedades o estilos de vida, puede provocar que no se alcance el máximo depósito óseo (determinado genéticamente). Esto determinaría adultos con baja masa ósea y mayor riesgo de fracturas en el futuro aun perdiendo solamente modestas cantidades de hueso. Por lo tanto, el óptimo desarrollo del esqueleto durante el crecimiento confiere beneficios en la vida adulta (Sánchez *et al.*, 2002; García y García, 2003). En el caso de las chicas, esta ganancia ósea adquiere mayor importancia, ya que es en esta etapa en la que se alcanza el pico de masa ósea, en torno a los 15 años, proceso que suele ser posterior a la menarquia. En el caso de los chicos, el pico no se alcanza hasta los 23 años (Casa *et al.*, 2001; Lafita, 2003; Oria, 2003).

Es el período del crecimiento en el que se establecen mayores diferencias interindividuales en función de los factores genéticos, la actividad física, el sexo y la cronología en la aparición del propio proceso puberal (Alonso, 2003).

La adolescencia comienza con la aparición de los caracteres secundarios y termina cuando cesa el crecimiento somático. A lo largo de este período coexisten un elevado ritmo de crecimiento y fenómenos madurativos importantes, que afectan al

tamaño, forma y composición del organismo y que culminan con la consecución de la expresión completa del dimorfismo sexual.

Los cuatro hechos que tienen una repercusión directa sobre la nutrición del adolescente son (Hernández, 2001a):

1. La aceleración del crecimiento en longitud y el aumento de la masa corporal (estirón puberal).
2. La modificación de la composición del organismo.
3. Las variaciones individuales en la actividad física y en el comienzo de los cambios puberales.
4. La tendencia a la perturbación de los hábitos alimenticios.

Estirón puberal

El importante incremento de la masa corporal conlleva una elevación de las necesidades proteicas, energéticas y de algunos micronutrientes que superan las de cualquier otra época de la vida. Este exagerado anabolismo hace a las adolescentes en particular muy sensibles a las restricciones energéticas y a las carencias en proteínas y en micronutrientes (Hernández, 2001a).

El estirón puberal aparece alrededor de dos años antes en las chicas, pero será de menor intensidad y duración que en los chicos. En las chicas es casi un acontecimiento precoz que se inicia casi al mismo tiempo que la aparición de los caracteres sexuales secundarios, alcanzando la máxima velocidad de crecimiento por término medio a los 12 años (Hernández, 2001c).

Cambios en la composición del organismo

Se producen cambios importantes en la composición del organismo, palpables a partir de los 10 años, que afectan sobre todo a la proporción de los tejidos libres de grasa y de la grasa, observándose diferencias entre uno y otro sexo.

El porcentaje de masa libre de grasa (MLG) y masa grasa va variando a lo largo de la vida (Tabla 2.3). Las chicas acumulan mayor cantidad de grasa mientras que los varones tienen una mayor proporción de tejidos libres de grasa y un menor porcentaje de tejido adiposo para una misma talla que las chicas. La grasa corporal total de las chicas aumenta casi en un 120% antes de la primera regla, por otro lado, entre los 10 y 20 años, la masa corporal libre de grasa aumentará sólo 18 kg (Hernández, 2001c).

Tabla 2.3. Composición corporal de la mujer desde el nacimiento a la edad adulta

	Recién nacida	Niña 10 años	Chica 15 años	Mujer adulta
Peso (kg)	3,4	32	54	58
MLG (kg)	2,9	26	40	42
Grasa (%)	14	19	26	28

(Forbes, 1996)

Desarrollo puberal y caracteres sexuales secundarios

La pubertad es un acontecimiento biológico normal de maduración y diferenciación, que puede definirse como un período durante el cual tiene lugar la maduración de los órganos genitales y la aparición o diferenciación de los caracteres sexuales secundarios, fundamentalmente las mamas y el vello sexual, así como la primera menstruación y el ciclo menstrual en las adolescentes.

La edad de aparición de la pubertad en las mujeres varía extraordinariamente, aunque suele situarse entre los 10 y 14 años, si bien podemos establecer como fechas límites los 8 y 16 años.

Los hechos externos que caracterizan la pubertad femenina son: aumento de la talla, desarrollo de las mamas o telarquia, aparición del vello pubiano o pubarquia, aparición del vello axilar y aparición de la primera menstruación o menarquia.

La cronología de estos hechos también es variable. Generalmente se produce primero un aumento de la talla, y luego el desarrollo de las mamas. Pero no es raro que aparezcan al mismo tiempo. Más adelante aparece el vello pubiano, y unos 2 años después de iniciado éste, comienza a salir el vello axilar y, por último, aparece la menstruación. La menarquia suele aparecer, por tanto, después de haberse alcanzado la cuota máxima de crecimiento. No es raro, sin embargo, que la menarquia o primera regla haga su aparición antes del vello axilar o incluso antes del vello pubiano, o que el vello pubiano aparezca antes del desarrollo mamario (González-Merlo *et al.*, 2003).

Técnicas de medida del desarrollo puberal

En la mayoría de los estudios sobre el desarrollo puberal femenino (Avenidaño *et al.*, 1989; Uusi-Rasi *et al.*, 1997; Mora *et al.*, 1999; Fuleihan *et al.*, 2001; González-Gross *et al.*, 2003a) se utilizan los estadios de Tanner (Marshall y Tanner, 1969; Tanner, 1984) para determinar el grado de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (vello pubiano y desarrollo mamario).

2.11.2 Personas de edad avanzada

España ocupa el quinto lugar en la UE en cuanto a población de PEA. La población anciana española ha aumentado siete veces en el siglo XX, y son precisamente los octogenarios el grupo de mayor crecimiento (Dapcich y Medina,

2005). Actualmente, España es el país europeo con mayor esperanza de vida media, 82 años.

Según las previsiones de Naciones Unidas, en el 2015 la sociedad española podría ser la más envejecida del mundo. El número absoluto de personas de 65 y más años en España sobrepasará los 8,5 millones en el año 2025, pero el número de personas muy mayores (octogenarios, nonagenarios y centenarios) se triplicará entre 1980 y 2025 (Puga y Abellán, 2002). Además, habrá que tener en cuenta que la mayor parte de esta población será femenina, ya que, actualmente, en los países desarrollados, la esperanza de vida de la mujer sigue siendo entre 7 y 8 años mayor que la del varón (Dapcich, 2005a).

La disminución de la actividad física es, probablemente, uno de los factores que afectan en mayor medida al estado nutritivo de las personas de edad. El ejercicio físico realizado regularmente puede retrasar la aparición de los síntomas que acompañan a algunas enfermedades crónicas degenerativas, manteniendo la capacidad funcional, paliando los cambios en la composición corporal y de esta manera contribuyendo a la autonomía del individuo.

Asimismo, el abandono de la actividad laboral, el bajo poder adquisitivo, la falta de conocimientos mínimos sobre una alimentación sana junto con otros factores físicos, fisiológicos y psíquicos que también afectan al estado nutritivo, como la disminución y modificación de los sentidos del gusto y olfato; los frecuentes problemas de masticación e insalivación, que disminuyen o modifican el modelo de consumo de alimentos (menor ingesta de vitamina D); la menor eficacia digestiva y metabólica (cambios en el metabolismo de la vitamina D); las afecciones musculares y óseas (osteoporosis y osteomalacia); fallos en la visión y capacidad auditiva; enfermedades cardíacas, del aparato urinario, mentales, depresión, ansiedad, etc., pueden dificultar las actividades de la vida cotidiana de las personas de edad impidiendo la adaptación al medio y dando lugar a una deficiente nutrición. Igualmente, el uso crónico de algunos fármacos e incluso el consumo de alcohol y tabaco disminuye la utilización de nutrientes por malabsorción y cambios en su biodisponibilidad. Todo lo anterior hace que las PEA sean un grupo especialmente vulnerable de población con un riesgo elevado de desarrollar carencias nutricionales (Moreiras *et al.*, 1993b), en especial, deficiencia de vitamina D.

Las características del estilo de vida y los factores fisiológicos hacen que las PEA sean propensas a padecer deficiencias de vitamina D, siendo los principales factores una limitada exposición solar y capacidad de síntesis de vitamina D en la piel y una baja ingesta de dicha vitamina (Van der Wielen *et al.*, 1995).

Se han descrito un gran número de alteraciones del metabolismo de la vitamina D en los ancianos. En ocasiones es difícil discernir hasta qué punto estas alteraciones son cambios que podríamos considerar como fisiológicos o por el contrario forman

parte de la fisiopatología de enfermedades como la osteoporosis, la osteomalacia y otras enfermedades metabólicas óseas (Sosa, 2000).

Las necesidades de vitamina D en personas entre los 51 y 70 años de edad deberían poder cubrirse con una adecuada exposición solar y la consecuente síntesis cutánea, como se demuestra en el estudio realizado por Castillo y Henríquez, 1998, en PEA residentes en Canarias, que aun viviendo en residencias de ancianos, presentaban un estatus adecuado en vitamina D. Pero en general, este colectivo, no tiene buenos hábitos de exposición solar ya que cubren la mayor parte de su superficie cutánea con prendas de vestir o utilizan, cada día más, filtros solares para reducir el riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo (Sosa, 2000).

Al hecho de que la mayoría de las PEA no se expongan adecuadamente al sol (ya sea por limitaciones motoras, por vivir institucionalizados o, simplemente, porque no quieren estar al sol) se suma que el envejecimiento produce cambios en el metabolismo de la vitamina D que van a influir en su estatus nutricional.

2.11.2.1 Cambios en el metabolismo de la vitamina D producidos por el envejecimiento

- 1) Menor síntesis cutánea debido a la edad
Como se ha comentado, con la edad se ve disminuida la cantidad de 7-dehidrocolesterol que hay en la epidermis. Las personas con más de 70 años presentan disminuida cuatro veces la capacidad de producir vitamina D en la piel, comparada con los hombres y mujeres de 20-40 años (Rapado, 2000; Sosa, 2000).
- 2) Menor síntesis renal de calcitriol
Con la edad se produce un descenso de la producción renal de calcitriol –menor actividad de la 1α -OHasa renal (Quesada *et al.*, 1989; González y Riancho, 1996)- que se atribuye a un declinar producido por el propio envejecimiento, aunque también se cree que en parte es debido a una menor respuesta renal a la PTH, de tal forma que en estas personas, concretamente las mujeres afectadas de osteoporosis, se requieren mayores cantidades de PTH para estimular la producción de calcitriol. No se sabe si estas mismas modificaciones también se producen en las mujeres de edad que no padecen osteoporosis.
- 3) Descenso de la disponibilidad de la 25-OHD_3 como sustrato de la síntesis de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Quesada *et al.*, 1989; Dubbelman *et al.*, 1993; Martínez *et al.*, 1996).
- 4) Declinar fisiológico del VDR y VDRm intestinal
Con la edad se produce un declinar en los receptores de la vitamina D intestinal, produciéndose una resistencia relativa al calcitriol y consecuentemente una alteración de la absorción intestinal del calcio (Sosa, 2000).

2.12 Dieta

Aunque la principal fuente de vitamina D es la vía endógena, en los casos en los que la exposición solar, limitada por los factores ambientales e individuales (comentados en el apartado anterior), es mínima, la vitamina D procedente de la dieta adquiere mayor importancia (Le Grusse y Watier, 1993).

Las fuentes naturales de vitamina D no son muy abundantes, y se encuentran principalmente en el aceite de hígado de pescados magros (aceite de hígado de bacalao) y en los pescados grasos como arenque, anguila, sardina, salmón, etc. (Moreiras *et al.*, 2005). Contribuyen en cantidades prácticamente insignificantes la mantequilla, huevos (principalmente la yema), carne, aves y pescados no grasos (Varela, 2003).

Aunque los cereales, hortalizas, verduras y frutas no contienen vitamina D₃, estudios recientes han revelado que el ergosterol, precursor de la vitamina D₂, está presente en la levadura, en algunas hortalizas como la col y las espinacas y en aceites de germen de cereales (Primo, 1997a). Las setas y champiñones salvajes son especialmente ricos en vitamina D₂, alrededor de 3-13 µg/100 g (Nakamura *et al.*, 2002; Ovesen *et al.*, 2003b), pero debido a que los hongos no suelen crecer en zonas soleadas, la vitamina D₂ no suele ser una forma muy común en la naturaleza (Fraser, 1995). La vitamina D₂ probablemente no se produce de forma natural en ninguna especie mamífera pero puede ser un constituyente antirraquítico minoritario de los aceites de hígado de pescado y pescados grasos, que la obtienen de la alimentación (Parfitt *et al.*, 1982).

Los alimentos de origen animal también contienen 25-OHD, metabolito con mayor actividad que la vitamina D "nativa" (Ovesen *et al.*, 2003a).

La vitamina D se encuentra en la grasa de los pescados, que la obtienen del plancton situado cerca de la superficie marina expuesta a la luz solar (Varela, 2003). En función de la cantidad de grasa se habla de pescados enjutos o magros, como el bacalao o la merluza, con baja proporción de grasas (0,2-0,6% de lípidos) o de pescados grasos, como el atún, el arenque o el salmón, ricos en grasas (15-29% de lípidos) (Primo, 1997b). En los pescados magros la grasa se encuentra acumulada en el hígado y en los grasos, principalmente, en la capa grasa subcutánea.

La grasa del pescado está sometida a fuertes variaciones estacionales (mayor cantidad al final de verano, disminuyendo sus reservas a lo largo de todo el invierno) relacionadas con el ciclo reproductor y la disponibilidad del alimento, debido a lo cual, la cantidad de vitamina D variará del mismo modo (López, 2003). Pescados grasos como el sargo (Hernández *et al.*, 2003), la trucha ártica (Jørgensen *et al.*, 1997; Jobling *et al.*, 1998), el salmón (Ringø y Burkow, 1990), etc., o magros como el

besugo o pargo japonés (Villa-Navarro *et al.*, 1990) sufren estas variaciones estacionales.

Además hay que tener en cuenta que la cantidad de grasa del músculo suele ser más baja en peces salvajes que en cultivados de la misma especie (Jørgensen *et al.*, 1997; Jobling *et al.*, 1998) y que la zona y la temperatura del agua también pueden influir en la proporción de grasa (Primo, 1997b).

Concretamente, el alto consumo de pescado parece ser el responsable de que los japoneses de edad avanzada, incluso durante el invierno, presenten niveles adecuados de 25-OHD y, por tanto, una baja prevalencia de hipovitaminosis D (Nakamura *et al.*, 2002).

Tradicionalmente, la carne se ha considerado una fuente poco importante de vitamina D. Sin embargo, nuevos análisis, que incluyen al metabolito 25-OHD₃ (con actividad biológica 5 veces mayor que la del colecalciferol), muestran que la carne y el hígado contienen cantidades de vitamina D significativamente mayores de las que en un principio se determinaron. Además, el calcidiol se absorbe mejor y más rápidamente que la vitamina D (Gibson y Ashwell, 1997).

Aun hoy, no hay consenso en el factor de conversión que debería ser utilizado para la 25-OHD y así calcular la actividad vitamínica D. Dependiendo del test utilizado el factor varía de 1,5 a 5. Si el contenido de este metabolito no se está teniendo en cuenta en las tablas de composición de alimentos, se puede estar subestimando la ingesta real de vitamina D (Ovesen *et al.*, 2003b). En 1990, *The Dietary and Nutritional Survey of British Adults*, indicaba que la carne aportaba el 4% de la vitamina D ingerida pero, tras recalcular las encuestas años más tarde utilizando los nuevos contenidos en vitamina D, este aporte pasó a ser superior al 20%. De este modo, la carne pasaba a ser la principal fuente de vitamina D de origen natural en Reino Unido (Gibson y Ashwell, 1997).

Al igual que la carne, el resto de los alimentos de origen animal también contienen calcidiol en cantidad suficiente como para contribuir a la ingesta dietética y, en definitiva, a la actividad biológica de la vitamina D. Trazas de otros metabolitos de la vitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃ y 24,25(OH)₂D₃] también están presentes en estos alimentos.

Actualmente, el método más preciso para determinar el contenido de vitamina D y de sus metabolitos en los alimentos es la cromatografía líquida de alta resolución o HPLC (*"High Performance Liquid Chromatography"*) (Ovesen *et al.*, 2003b).

Tabla 2.4. Alimentos ricos en vitamina D

Alimento	Vitamina D (µg) por 100 g de P.C.
Aceite de hígado de bacalao	210 ^b
Angulas	110 ^{ab}
Atún	25 ^{ab}
Caballa en aceite	25 ^b
Bonito en aceite	23,80 ^b
Atún en aceite	23,50 ^b
Congrio	22 ^{ab}
Atún, bonito, caballa (escabeche)	20 ^{ab}
Bonito	20 ^{ab}
Salmón ahumado	20 ^b
Langostinos	Trazas ^a -18 ^b
Caballa	16 ^{ab}
Palometa	16 ^{ab}
Anchoas en aceite	11,80 ^b
Sardinas en salsa de tomate	9,80 ^b
Sardinas en aceite	7 ^a -8,20 ^b
Boquerón	7 ^b -8 ^a
Salmón	Trazas ^a -8 ^b
Sardina	8 ^{ab}
"Corn Flakes" (Kellogg's)	4,20 ^{ab}
Huevas frescas	2 ^a
Huevos	1,75 ^{ab}
Mantequilla	0,76 ^a
Hígado	0,60 ^a
Queso en porciones	0,28 ^a
Queso manchego curado	0,27 ^a
Queso manchego semicurado	0,23 ^a
Queso gallego	0,18 ^a
Leche de vaca	0,03 ^a
Yogur natural	0,08 ^a
Queso de Burgos	0,02 ^a
Lengua	Trazas ^a
Leche de vaca desnatada	Trazas ^a

^aMoreiras *et al.*, 2005

^bMataix *et al.*, 1998

En la tabla 2.4 aparecen recogidos los principales alimentos fuente de vitamina D. La cantidad de vitamina D de los pescados corresponde a la media anual (registrándose la cantidad máxima al final del verano y la mínima al final del invierno).

La comparación directa de la ingesta de vitamina D entre países suele ser problemática, sobre todo porque los métodos utilizados en la estimación de la ingesta son distintos. Además, la forma de expresar el contenido de vitamina D en las tablas de composición de alimentos difiere mucho de unas a otras. Algunas tablas utilizan valores derivados de técnicas bioanalíticas imprecisas, mientras que otras usan datos analíticos derivados de métodos químicos más modernos para la determinación de vitamina D pero que con frecuencia no incluyen la 25-OHD (Ovesen *et al.*, 2003a).

2.12.1 Medida de la ingesta de vitamina D

Existen distintas técnicas para la valoración de la ingesta dietética de vitamina D tales como los registros de alimentos -de uno o varios días-, los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) -generales o centrados en los alimentos ricos en vitamina D- y la historia dietética. En los diferentes estudios se utilizan las tablas de composición de alimentos propias de cada país.

El CFCA es el mejor método para medir la ingesta de vitamina D ya que son relativamente pocos los alimentos ricos en vitamina D y de uso muy variable.

En la tabla 2.5 aparecen recogidas las distintas técnicas empleadas en la determinación de la vitamina D dietética, así como los países donde se realizaron los estudios y los grupos de edad estudiados.

Tabla 2.5. Técnicas para la determinación de la vitamina D dietética

País	Estudio	Sexo	Grupo de edad	Técnica
China	Du <i>et al.</i> , 2001	M	Adolescentes	CFCA semicuantitativo
Dinamarca	Brot <i>et al.</i> , 2001	M	PEA	Registro de 4 y 7 días
España	Castillo y Sosa, 1998	M	PEA	Registro de 24 h.
	Docio <i>et al.</i> , 1998	M, H	Niños	CFCA ricos en vitamina D
	González-Gross <i>et al.</i> , 2003a	M, H	Adolescentes	Recuerdo de 24 h., registro de 7 días y CFCA
Finlandia	Lehtonen-Veromaa <i>et al.</i> , 1999	M	Adolescentes	CFCA semicuantitativo y registro de 4 días
Líbano	Fuleihan <i>et al.</i> , 2001	M	Adolescentes	CFCA
Reino Unido	Bates <i>et al.</i> , 2003	M, H	PEA	Registro de 4 días
EEUU	Ilich <i>et al.</i> , 1997	M	Niñas y adolescentes	Registro de 3 días
	Thomas <i>et al.</i> , 1998	M, H	18-95 años	CFCA ricos en vitamina D

M: mujer, H: hombre

2.12.2 Biodisponibilidad de la vitamina D

La cantidad de vitamina D que se pierde al cocinar al vapor, cocer o estofar es menor si el alimento cocinado es un pescado (20%) que si es carne (45%). Las pérdidas de esta vitamina por el resto de las técnicas culinarias son mínimas (Bognár y Piekarski, 2000). Aun así, la actividad vitamínica de la vitamina D que queda en el alimento no se ve mermada (Primo, 1997a; Moya, 2000).

Aunque la vitamina D se altera con la luz, el calor y la oxidación (Le Grusse y Watier, 1993), el hecho de almacenar los alimentos no afecta a la actividad de esta vitamina (Primo, 1997a; Moya, 2000).

2.13 Ingestas recomendadas

Proponer recomendaciones de nutrientes en general y de vitaminas en particular entraña ciertas dificultades. En la actualidad no existe un consenso en cuanto a las ingestas recomendadas de vitamina D, las cuales han sido modificadas (aumentándolas) en los últimos años tras observar, como en el caso de España (estudio SENECA), que las ingestas eran insuficientes para alcanzar y mantener un estatus adecuado de vitamina D (Moreiras *et al.*, 1992).

Los grupos de población que presentan mayores requerimientos nutricionales son: las PEA, los inmigrantes de tez oscura que viven en latitudes septentrionales y las embarazadas.

En la segunda mitad del siglo XX, con el fin de luchar contra las deficiencias vitamínicas, se hizo necesario conocer el requerimiento dietético de cada una de ellas. Las necesidades básicas fueron denominadas ingestas recomendadas (IR) y, en 1989, el *National Research Council* (NRC) de EEUU las definió como "aquellos niveles de ingesta de nutrientes esenciales que, sobre la base del conocimiento científico, se consideran adecuados para cubrir las necesidades nutricionales de prácticamente todas las personas sanas" (Walter, 2003).

En este sentido, diversos autores han propuesto recomendaciones de 12,5-20 µg/día o incluso cantidades superiores, en edades avanzadas y, especialmente, a partir de los setenta años. En el año 1992, Moreiras y colaboradores sugerían, ante la dificultad de establecer IR para las PEA, como límites seguros de 15 a 20 µg/día de vitamina D o de un 50 a 100% más de las IR para los adultos jóvenes; ya que las IR en ese momento eran de 2,5 µg/día y parecían no ser suficientes. En el año 1997, el *Institute of Medicine* (IOM) de EEUU estableció como ingesta adecuada 5 µg/día hasta los 50 años, aconsejándose una cantidad de 10 µg/día a partir de esa edad y hasta los 70 años -al igual que para las personas mayores de 65 años del Reino Unido (Bates *et al.*, 2003)-, siendo de 15 µg/día en edades superiores -aumentando considerablemente los 5 µg/día que hasta ese momento se recomendaba para este colectivo (NRC, 1989)-. De este modo, el IOM triplicó las IR de vitamina D para PEA, siendo éste el mayor incremento de IR que se realizaba en la historia de la NRC. En 2002, la OMS bajó hasta los 65 años la edad a partir de la cual las IR de vitamina D debían ser de 15 µg/día. En el caso de la población española, en el 2003, se aumentaron las IR para los hombres y mujeres de 50 a 59 años y mayores de 60 años, pasando de 5 µg/día de vitamina D a 10 µg/día y 15 µg/día, respectivamente (Moreiras *et al.*, 2001; Moreiras *et al.*, 2003).

Las necesidades de vitaminas para la infancia fueron establecidas en el Codex Alimentario y no modificadas por las recomendaciones de la ESPGAN en 1977 (Martínez y Hernández, 2001). El NRC en la 10ª edición de las RDA de 1989, las modificó ligeramente, y en 1997, el IOM, modificó las recomendaciones de ingesta para vitaminas hidrosolubles y vitamina D.

Por lo tanto, las recomendaciones de vitamina D han variado en los últimos años, estableciéndose las IR para niños de 0 a 5 años en 10 µg/día (Moreiras *et al.*, 2005). En el caso de los adolescentes (11 a 18 años) las IR se han fijado en 5 µg/día (IOM, 1997; Hernández, 2001c; Moreiras *et al.*, 2005), ya que hay que tener en cuenta que las necesidades de vitamina D no aumentan en los períodos de crecimiento acelerado (pubertad) ya que no guardan relación con el tamaño corporal (Hernández, 2001c).

A continuación, en la tabla 2.6, aparecen recogidas las IR de vitamina D para la población española según edad y sexo:

Tabla 2.6. Ingestas recomendadas de vitamina D para la población española

Categoría Edad (años)	Vitamina D (μg)
Niños y niñas	
0,0-0,5	10
0,5-1,0	10
1-3	10
4-5	10
6-9	5
Hombres	
10-12	5
13-15	5
16-19	5
20-39	5
40-49	5
50-59	10
60 y más	15
Mujeres	
10-12	5
13-15	5
16-19	5
20-39	5
40-49	5
50-59	10
60 y más	15
Gestación (2ª. Mitad)	10
Lactancia	10

(Moreiras *et al.*, 2005)

Además de lo anteriormente comentado, existen algunas diferencias en las IR de vitamina D entre los países europeos. Obviamente, la dificultad de dar recomendaciones de vitamina D estriba en la naturaleza dual de su aporte, y como la cantidad de vitamina D de origen endógeno varía, no se pueden determinar exactamente las recomendaciones (Prentice, 2002). En la mayoría de los países las IR son de 5-10 $\mu\text{g}/\text{día}$ y, con frecuencia, se aumentan las ingestas para las PEA y niños que tienen menos oportunidad de sintetizar vitamina D cutánea. Hay que tener en cuenta la controversia existente en relación con la ingesta diaria de vitamina D necesaria para alcanzar y mantener una concentración "normal" y adecuada de 25-OHD en la sangre, y que algunos grupos de investigación abogan por ingestas de

vitamina D mucho mayores en poblaciones que no tienen unas reservas corporales de vitamina D considerables.

El 90% de la población europea tiene ingestas dietéticas de vitamina D por debajo de los niveles recomendados, siendo potencialmente insuficientes en determinadas épocas del año (Cashman y Flynn, 2001). McKenna, 1992, publicó que la ingesta media diaria de vitamina D era significativamente ($p < 0,0001$) más baja en Europa Central (2,5 $\mu\text{g}/\text{día}$) que en el norte de América (6,2 $\mu\text{g}/\text{día}$) o Escandinavia (5,2 $\mu\text{g}/\text{día}$), debido principalmente al mayor consumo de alimentos fortificados y suplementos que en aquella época se hacía en esos países.

Los europeos, especialmente PEA y adolescentes, tienen bajas ingestas de vitamina D, ingestas que en muchos casos no alcanzan los 5 $\mu\text{g}/\text{día}$ –España (Moreiras *et al.*, 1993b; Docio *et al.*, 1998; del Pozo *et al.*, 2003; Serra *et al.*, 2004), Finlandia (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 2002a), Suecia (Lötbörn *et al.*, 1999), Suiza (Melin *et al.*, 1999), etc.-.

La ingesta máxima tolerable (UL) de vitamina D se ha establecido en 25 $\mu\text{g}/\text{día}$ para los niños menores de 1 año y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ para el resto de los grupos de edad (IOM, 1997).

2.14 Estatus nutricional de vitamina D

Todos los autores coinciden en que el mejor indicador del estatus nutricional de vitamina D son los niveles circulantes de la 25-hidroxivitamina D, ya que es el metabolito circulante más abundante y tiene una prolongada vida media. Las concentraciones de 25-OHD informan del estado de depleción o repleción de la vitamina D y son útiles para el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia y para el estudio de la osteoporosis, aunque tienen el inconveniente de que varían notablemente a lo largo del año dependiendo de la exposición solar, siendo máximas al final del verano y mínimas al final del invierno. Estas concentraciones también varían en función de la dieta.

Desde la década de los 80, la medición de la 25-OHD se ha convertido en una práctica común para la valoración del estatus de vitamina D y la detección de deficiencias en dicha vitamina (Lips, 2001). Se han publicado numerosos informes que han evidenciado la asociación (intrapais) entre la S-25-OHD y la ingesta de vitamina D y el grado de exposición solar (Ovesen *et al.*, 2003a).

El calcitriol no es un buen indicador debido a que en estados de deficiencia de vitamina D su concentración suele estar dentro de los valores normales o incluso un poco elevada (gracias a los finos mecanismos de regulación del organismo), no dando, por tanto, información sobre el estado nutricional (Hollis, 1996). La vitamina D "nativa" (vitamina D₂ y D₃) tampoco es un buen indicador ya que su concentración en sangre

únicamente refleja la reciente ingesta de vitamina D y/o exposición solar y, por lo tanto, puede variar enormemente en un corto período de tiempo (Ovesen *et al.*, 2003a).

Aunque todos los autores coinciden en que la 25-OHD es el mejor indicador del estatus nutricional de vitamina D no existe consenso en cuáles son sus niveles óptimos en sangre (Docio *et al.*, 1998). Algunos autores los basan en aquellos valores que son capaces de normalizar las cifras séricas de PTH (ya que deficiencias de vitamina D pueden elevar la PTH), otros los que normalizan los niveles de calcitriol, mientras que otros consideran valores idóneos aquellos que no influyen en la masa ósea de los sujetos (Martínez *et al.*, 2000).

En 2002, Heaney, tras realizar una exhaustiva revisión bibliográfica llegó a la conclusión de que la mayoría de los investigadores habían designado como límite inferior de la concentración normal de 25-OHD al que iba acompañado de una concentración sérica de PTH minimizada, siendo el rango resultante amplio (80 a 120 nmol/l). Ya en el año 2000, Heaney había indicado que elevadas concentraciones séricas de PTH podrían utilizarse como marcador "suplente" en el diagnóstico de la insuficiencia de vitamina D.

Existe una relación inversa, bien establecida, entre las concentraciones séricas de PTH y 25-OHD, aunque parece existir un límite óptimo de 25-OHD por encima del cual la PTH no desciende (Bates *et al.*, 2003). Debido a esta relación y a las variaciones estacionales que sufren los niveles de 25-OHD, la PTH también sufre estas variaciones estacionales (Bettica *et al.*, 1999). Está aceptado que deficiencias subclínicas de vitamina D pueden producir incremento de la PTH. El mecanismo propuesto sería que un defecto de sustrato (vitamina D) disminuiría la síntesis de calcitriol, lo que a su vez estimularía la PTH para normalizar los niveles de este metabolito. Además, como consecuencia del incremento de PTH, se produciría un efecto negativo en la masa ósea de los sujetos, al movilizarse el calcio óseo (Martínez *et al.*, 2000).

El estatus carencial de vitamina D, atendiendo a la concentración sérica de 25-OHD, puede clasificarse en tres grupos:

- **Hipovitaminosis D:** Podría definirse como una reducción en la concentración sérica de la 25-OHD por debajo de un umbral tal que predispone a la aparición de anomalías (Parfitt *et al.*, 1982).
- **Insuficiencia de vitamina D:** La concentración sérica de 25-OHD por debajo de la cual las anormalidades son inevitables si la hipovitaminosis D es de duración prolongada. Los parámetros bioquímicos (PTH y

1,25(OH)₂D pueden estar en el límite y mejorarían con la suplementación de vitamina D y calcio (McKenna y Freaney, 1998).

- **Deficiencia de vitamina D:** Implica la existencia de una anomalía anatómica, fisiológica o bioquímica que puede ser corregida por la administración de vitamina D a dosis no farmacológicas (Parfitt *et al.*, 1982). La deficiencia en vitamina D debería diferenciarse de otras formas (hereditaria, estados de resistencia, dependencia adquirida) que sí necesitan dosis farmacológicas de vitamina D. En general, la hipovitaminosis D es necesaria pero no es condición suficiente para la deficiencia en vitamina D.

En la deficiencia de vitamina D, los niveles disminuidos de 25-OHD limitan la síntesis de calcitriol y pueden causar un incremento compensatorio de la secreción de PTH (Docio *et al.*, 1998). Es muy común que todos los pacientes de edad avanzada con niveles de S-25-OHD por debajo de 25 nmol/l tengan anormalidades reversibles en PTH, 1,25(OH)₂D, biomarcadores óseos y densidad mineral ósea (McKenna y Freaney, 1998).

En la tabla 2.7 se recogen los valores de S-25-OHD que diversos autores atribuyen a los distintos estados carenciales de vitamina D. Como ya se ha comentado, existe una gran controversia en torno a este tema, debido a lo cual, el mismo valor de S-25-OHD puede ser considerado como indicador de deficiencia e insuficiencia (25 nmol/l) o incluso como indicador de insuficiencia, estado adecuado y estado óptimo (35 nmol/l) según el investigador.

Tabla 2.7. Rango adecuado y patológico de 25-hidroxivitamina D en suero

Estado de vitamina D	nmol/l	ng/ml	Fuente	Grupo de edad
Hipovitaminosis D grave	<12,5	<5	Duró, 2003	<11 años
Deficiencia severa	0-12,5	0-5	Martínez <i>et al.</i> , 2000	-
	<12,5	<5	Moreiras <i>et al.</i> , 1992	PEA
			Docio <i>et al.</i> , 1998	Niños
			Du <i>et al.</i> , 2001 Lips, 2004	Adolescentes -
Deficiencia media	12,5-25	5-10	Lips, 2004	-
	15-25	6-10	Martínez <i>et al.</i> , 2000	-
	<20	<8	Thomas <i>et al.</i> , 1998 Mølgaard y Michaelsen, 2002	- Adolescentes
	25	10	Fuleihan <i>et al.</i> , 2001 Parfitt <i>et al.</i> , 1982	Adolescentes -
Hipovitaminosis	<25	<10	McKenna, 1992	-
	<30	<12	Moreiras <i>et al.</i> , 1992	PEA
	30	12	Bettica <i>et al.</i> , 1999	PEA
Insuficiencia	20-37,5	8-15	Thomas <i>et al.</i> , 1998	-
	25-50	10-20	Fuleihan <i>et al.</i> , 2001 Lips, 2004	Adolescentes -
	27-50	11-20	Martínez <i>et al.</i> , 2000	-
	<37,5	<15	Mølgaard y Michaelsen, 2002	Adolescentes
	<50	<20	Tangpricha <i>et al.</i> , 2002	>18 años
Adecuado	30-60	12-24	Moreiras <i>et al.</i> , 1992	PEA
	>37,5	>15	Thomas <i>et al.</i> , 1998	-
	>37,5	>15	Lehtonen-Veromaa <i>et al.</i> , 1999	Adolescentes
	>50	>20	Lips, 2004	-
Óptimo	>30	>12	Miró <i>et al.</i> , 1997	-
	30-50	12-20	Docio <i>et al.</i> , 1998	Niños
	52-250	21-100	Martínez <i>et al.</i> , 2000	-
	>60	>24	Moreiras <i>et al.</i> , 1992	PEA
	>100	>40	Vieth, 2000	-
Después de un largo periodo de exposición solar	252-374	101-150	Martínez <i>et al.</i> , 2000	-
Intoxicación	>375	>151	Martínez <i>et al.</i> , 2000	-

Tampoco existe acuerdo a la hora de establecer el nivel mínimo de 25-OHD óptimo para prevenir las fracturas óseas. Lips lo sitúa en 50 nmol/l, Vieth a 70 nmol/l, Holick y Meunier a 75 nmol/l y Heaney y Dawson-Hughes lo sitúan a 80 nmol/l, habiendo un amplio margen (Dawson-Hughes *et al.*, 2005).

Por lo tanto, aun hoy no está claramente definido un valor absoluto de 25-OHD por encima del cual se considere que un individuo tenga repleto el estatus de vitamina D. Prueba de este desacuerdo queda reflejado en los valores de corte propuestos por dos prestigiosos equipos de investigación: Chapuy y colaboradores y McKenna y Freaney. Ambos equipos, tras comparar los valores de la 25-OHD (bajos) y la PTH (altos) de distintos estudios sobre PEA y basándose en la relación existente entre ambos parámetros bioquímicos, establecieron como umbral del estatus óptimo de 25-OHD 78 nmol/l (Chapuy *et al.*, 1997) y 100 nmol/l (McKenna y Freaney, 1998), valores nada similares.

A continuación (Tabla 2.8) se muestran las concentraciones normales del resto de los principales metabolitos de la vitamina D.

Tabla 2.8. Valores normales de algunos metabolitos de la vitamina D

Metabolito	Valor plasmático
Vitamina D₂	1-2 ng/ml
Vitamina D₃	1-2 ng/ml
24,25 (OH)₂D	1-4 ng/ml
1,25 (OH)₂D	
Lactancia	70-100 pg/ml
Infancia	30-50 pg/ml
Adolescencia	40-80 pg/ml
Edad adulta	20-35 pg/ml

(Borrajo, 2001)

2.14.1 Determinaciones analíticas de la 25-OHD

La metodología empleada en cada estudio influye de manera notable en la medición de la 25-OHD, pues existe una gran variabilidad entre los valores obtenidos por unos métodos y otros, e incluso con la misma metodología se han observado diferencias interlaboratorio (Martínez *et al.*, 2000).

Hasta finales de la década de los 80 el método analítico utilizado principalmente para aislar la 25-OHD era el ensayo de unión competitiva a proteína o CPB ("Competitive Protein-Binding assay") (Ovesen *et al.*, 2003a), siendo desplazado ya en los 90 por los tests comerciales de radioinmunoanálisis o RIA ("Radioimmunoassay"). Posteriormente, cuando se quisieron comparar las medidas de la 25-OHD de distintos estudios internacionales obtenidas con CPB y RIA, se encontraron grandes discrepancias, impidiendo que se pudieran hacer comparaciones entre países.

Como ya se ha comentado, las variaciones interlaboratorio en la medida sérica de la 25-OHD dificultan la comparación entre estudios de diferentes países. En 1999, Lips y colaboradores, analizaron tres técnicas analíticas distintas con las que determinar la concentración sérica de la 25-OHD: HPLC, la más utilizada actualmente, RIA y CPB. La medida de los niveles séricos de la 25-OHD fue un 80% más alta cuando la medida fue realizada mediante CPB que cuando se realizó mediante HPLC, mientras el RIA daba valores intermedios.

Otro problema añadido a las determinaciones analíticas de la 25-OHD es que algunos inmunoensayos no miden la 25-OHD₂, por lo que se está infraestimando la cantidad total de 25-OHD. Este es el caso de los individuos que toman preparados farmacéuticos de vitamina D a base de ergocalciferol y, que por tanto, tendrán una considerable concentración de 25-OHD₂ en sangre (Hollis, 2000).

En la tabla 2.9 se recogen algunos estudios internacionales realizados en distintos grupos de edad y sexo en los que se han determinado la concentración sérica de la 25-hidroxivitamina D por las técnicas analíticas anteriormente comentadas.

Tabla 2.9. Técnicas analíticas para la determinación de S-25-OHD

Técnica	País	Estudio	Sexo	Grupo de edad
CPB	China	Du <i>et al.</i> , 2001	M	Adolescentes
	Dinamarca	Brot <i>et al.</i> , 2001	M	Perimenopáusicas
	Líbano	Fuleihan <i>et al.</i> , 2001	M	Adolescentes
	Reino Unido	Thomas <i>et al.</i> , 1998	M, H	18-95 años
	Rep. de Irlanda	McKenna <i>et al.</i> , 1985	M, H	PEA
CPB y HPLC	España	Docio <i>et al.</i> , 1998	M, H	Niños
RIA	Canadá	Vieth <i>et al.</i> , 2001	M, H	Adultos
	España	Aguado <i>et al.</i> , 2000	M	Postmenopáusicas
		Duró, 2003	M, H	Niños-PEA
	Finlandia	Lehtonen-Veromaa <i>et al.</i> , 1999	M	Adolescentes
	Francia	Chapuy <i>et al.</i> , 1996	M	PEA
	Italia	Bettica <i>et al.</i> , 1999	M	PEA
	Reino Unido	Bates <i>et al.</i> , 2003	M, H	PEA
Suiza	Melin <i>et al.</i> , 1999	M, H	PEA	
Inmuno-análisis	España	Ybarra <i>et al.</i> , 2003	M, H	Obesos mórbidos
HPLC	Corea	Kim y Moon, 2000	M	20-75 años
	Dinamarca	de Jong <i>et al.</i> , 2000	M, H	PEA
	España	Mata-Granados <i>et al.</i> , 2003	-	-
	Japón	Nakamura <i>et al.</i> , 2000	M	Postmenopáusicas
		Nakamura <i>et al.</i> , 2001		
	EEUU		Harris y Dawson-hughes, 2002	H
Rapuri <i>et al.</i> , 2004			M	PEA
Rapuri y Gallagher, 2004			M	PEA

M: mujer, H: hombre

2.15 Deficiencias de vitamina D

Los términos “deficiencia” e “insuficiencia” se utilizan de modo habitual para designar la disminución del suministro de un nutriente esencial que conduce a una alteración de la función. “Deficiencia” se emplea cuando existe una enfermedad clínica franca, y la deficiencia de vitamina D y calcio produce enfermedad esquelética grave, el raquitismo en el niño y la osteomalacia en el adulto. El término “insuficiencia” se utiliza cuando no se llega a desarrollar una enfermedad franca, y la insuficiencia de vitamina D hace que el esqueleto permanezca en una situación de enfermedad “subclínica” (Peacock, 1998).

La deficiencia de vitamina D puede provocar, principalmente, raquitismo, osteomalacia y osteoporosis, distinguiéndose entre las tres en que esta última es una enfermedad multifactorial en la que además de la deficiencia de vitamina D influyen otros muchos factores (genéticos, ambientales, etc.), lo que complica, aun más todavía, el saber en que medida influye la exposición solar y la dieta en el estatus de vitamina D.

2.15.1 Prevalencia de la deficiencia de vitamina D

La prevalencia de **deficiencia de vitamina D** es más alta en PEA que en adultos, especialmente entre aquellos que viven en residencias de ancianos (75% de los residentes) o que tienen una fractura de cadera (Lips, 2006). Aun así, hay que destacar que las deficiencias de vitamina D sutiles, moderadas o subclínicas en el adulto joven son mucho más frecuentes de lo estimado (Sánchez *et al.*, 2002).

La prevalencia de esta deficiencia es mucho mayor en Europa que en Asia, EEUU y Australia (Lips, 2006), aunque en este último país, considerado internacionalmente como el país del bronceado, la deficiencia en vitamina D está emergiendo como un problema de salud pública en distintos grupos de población (PEA, inmigrantes con pieles pigmentadas procedentes de África, India y Pakistán, nativos australianos, personas con baja ingesta de vitamina D, etc.) (Ebeling, 2005).

En 1989, Quesada y colaboradores encontraron bajas concentraciones de S-25-OHD entre las PEA del sur de España. Ya en la década de los 90, la prevalencia de valores bajos de vitamina D (<25 nmol/l de 25-OHD) entre los españoles de edad avanzada del estudio SENECA era del 23% para los hombres y del 33% para las mujeres, mientras que la prevalencia de deficiencia de vitamina D (<12,5 nmol/l de 25-OHD) fue del 3% y 5% respectivamente (Moreiras *et al.*, 1992).

En el siglo XIX, el **raquitismo** era muy frecuente en Europa occidental y central, así como en América del norte, afectando a más del 80% de los niños de las clases más pobres (Le Grusse y Watier, 1993). Su mayor frecuencia se registró en la época de la revolución industrial, principalmente en Inglaterra, de ahí que popularmente se la conociese como la enfermedad inglesa ("*morbos anglorum*") (Lips, 2006). Tras la generalización de las medidas profilácticas su incidencia y prevalencia fue descendiendo.

Esta enfermedad era devastadora en niños y en mujeres jóvenes en edad reproductiva, las cuales a menudo presentaban deformidad pélvica, que ocasionaba una elevada incidencia de morbilidad y mortalidad materno-infantil. Esta elevada incidencia provocó que en Gran Bretaña se desarrollara y se empleara de manera extensa la cesárea (Holick, 2002a).

Desde el descubrimiento de la vitamina D y su acción antirraquítica, bien ingerida (alimentos ricos en vitamina D) o tras exposición solar adecuada, la frecuencia

del raquitismo carencial fue disminuyendo progresivamente en los países desarrollados, volviéndose excepcional (Moya, 2000). Sin embargo, en los últimos años, a pesar del conocimiento y de la amplia gama de estrategias de prevención y tratamientos a elegir, el raquitismo está reapareciendo, no sólo en países con limitada luz solar (Canadá, Nueva Zelanda y Reino Unido) sino también en países soleados (Argentina, Australia, EEUU, Arabia Saudí) (Sánchez *et al.*, 2002; Wharton y Bishop, 2003; Lips, 2004).

Diferente es la situación en los países en vías de desarrollo, en donde el raquitismo se encuentra dentro de las cinco enfermedades con mayor prevalencia (Fuleihan *et al.*, 2001).

La **osteoporosis** es una enfermedad que asume características de pandemia siendo un problema creciente en el mundo desarrollado o en vías de desarrollo ya que la población presenta una mayor expectativa de vida. Por ello, la osteoporosis es un problema sanitario de primera magnitud dada su prevalencia, especialmente en personas de edad avanzada, la cual crecerá notablemente en las próximas décadas en todo el mundo, pero sobre todo en Asia y en América Latina (Sánchez *et al.*, 2002).

La variación mundial de la incidencia y la prevalencia de la osteoporosis resulta difícil de determinar debido a problemas de definición y diagnóstico. La prevalencia de osteoporosis se estima en un 30% de las mujeres caucásicas y en un 8% de los varones caucásicos mayores de 50 años, y asciende hasta un 50% en mujeres de más de 70 años. En 2003, la prevalencia de osteoporosis en España afectó a 3,5 millones de personas, estimándose que cada año se producirían más de 100.000 fracturas osteoporóticas (Hermoso, 2003).

En el año 2001, Díaz y colaboradores publicaron un estudio en el que se realizaron densitometrías óseas a 1.305 mujeres españolas (de 20 a 80 años de edad) de distintas regiones geográficas, siendo la prevalencia global de osteoporosis del 26,1% en las mujeres mayores de 50 años.

La incidencia de fracturas de vértebras y de cadera en ambos sexos aumenta de modo exponencial con el avance de la edad. Las fracturas causadas por la osteoporosis son una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en las PEA y, en el caso de las fracturas de cadera, pueden abocar a una muerte prematura. Estas fracturas imponen una considerable carga económica a los servicios de salud en todo el mundo. Las tasas de fractura de cadera son más altas en las mujeres blancas que viven en climas templados siendo algo menores en las mujeres de los países mediterráneos y asiáticos.

En 2003, la OMS publicó que se producían 1,6 millones de fracturas de cadera al año, pudiendo cuadruplicarse su incidencia antes del 2050 debido al creciente aumento de las PEA, siendo mucho mayores las tasas de incidencia en los países ricos y desarrollados que en el África subsahariana y en Asia.

Por último, hay datos que demuestran que en áreas geográficas con bajos niveles de vitamina D se produce una mayor incidencia de **enfermedades autoinmunes, hiperproliferativas y neoplásicas** (Quesada y Luque, 2000).

2.15.2 Osteopenia

La osteopenia (de *osteo-*, forma prefija del griego *osteón*, hueso, y del griego *penía*, indigencia) es el término general que designa los trastornos de remodelación ósea en los que existe pérdida de masa o densidad esquelética. Bajo este epígrafe se incluyen los conceptos de osteomalacia, raquitismo y osteoporosis (Peacock, 1998).

2.15.3 Raquitismo y osteomalacia

La deficiencia de vitamina D produce raquitismo (del griego *rhachitis*) en los niños y osteomalacia (de *osteo-* y del griego *malakía*, blandura) en los adultos, es decir, cuando las epífisis se han cerrado y el crecimiento ha concluido; y constituyen un grave problema de salud en los países no soleados. Esta deficiencia severa de vitamina D [S-25-OHD < 10 nmol/l (Ovesen *et al.*, 2003a), S-25-OHD < 12 nmol/l, (Martínez *et al.*, 2000; Duró, 2003)] va acompañada de calcemia y fosfatemia normales o bajas, aumento de la fosfatasa alcalina y de la PTH circulante (pudiendo desarrollarse hiperparatiroidismo secundario) y niveles de calcitriol variables y a menudo normales (Le Grusse y Watier, 1993; Sosa, 2000; Riancho, 2004).

En ambas patologías, el defecto básico consiste en un retraso de la mineralización de la sustancia osteoide que ya había sido formada por los osteoblastos, pudiendo ser debido al fracaso de un mecanismo dependiente del calcitriol en los osteoblastos y/o a la disminución del suministro de calcio y fósforo por malabsorción intestinal de estas sustancias (Sánchez *et al.*, 2002). Además, existe descalcificación del hueso, apareciendo la matriz proteica normal. El hueso se vuelve blando y flexible, deformándose con facilidad aunque su masa es normal.

La biopsia ósea muestra un aumento de la superficie y del espesor del osteoide con disminución del frente de calcificación. En los niños, el cartílago en crecimiento es hipertrófico y la zona de calcificación insuficiente (Le Grusse y Watier, 1993).

Los principales procesos causantes de osteomalacia y raquitismo se pueden dividir en cuatro grupos (Riancho, 2004):

- a) Los que cursan con alteraciones de la vitamina D:
 1. Deficiencia de vitamina D
 2. Insuficiencia renal
 3. Deficiencia de la 1 α -OHasa (raquitismo vitamina D-dependiente tipo I)

4. Anomalías en los receptores (raquitismo vitamina D-dependiente tipo II)
 - b) Las hipofosfatemias hereditarias o adquiridas (no relacionadas con la vitamina D):
 1. Osteomalacia oncogénica
 2. Tubulopatías adquiridas (Ej. síndrome de Fanconi)
 3. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios
 4. Ingesta excesiva de antiácidos
 - c) Los que suponen una acumulación de inhibidores de la mineralización: Hipofosfatasa, acidosis crónica, intoxicación alumínica, flúor y etidronato.
 - d) Otras: Ingesta de calcio muy baja, etc.

2.15.3.1 Raquitismo

Aunque los historiadores establecen que el raquitismo se lleva observando en humanos desde el siglo II d.C., esta enfermedad no se consideró un problema de salud significativo hasta la etapa de industrialización del norte de Europa. Durante el siglo XVII, Whistler, Boate y Glisson, reconocieron, de manera independiente, que muchos de los niños que vivían en el hacinamiento y la contaminación de las ciudades del norte de Europa presentaban una enfermedad con grave deformación ósea, que se caracterizaba por el ensanchamiento de las epífisis de los huesos largos y de la caja torácica y por el arqueamiento de las piernas, el curvamiento de la columna vertebral y la debilidad de los músculos con pérdida del tono muscular.

El **raquitismo carencial** es la enfermedad típica del lactante y del niño menor de un año, ya que no toman suficiente sol por salir poco al aire libre y por la cobertura de las ropas y, además, porque durante la etapa de alimentación láctea es difícil que lleguen a ingerir los 10 µg/día de vitamina D que sería el mínimo requerido (Moreiras *et al.*, 2005). La leche de la madre contiene 0,5-5,0 µg/l de vitamina D, pero también contiene calcidiol, de ahí su mayor poder antirraquítico. Las fórmulas de inicio están suplementadas con vitamina D (7-15 µg/l), pero hasta que no se ingieren cantidades próximas al litro diario no se llegan a aportar los 10µg (Moya, 2000). Los niños de piel oscura y que habitan en zonas frías o poco soleadas son los que tienen un mayor riesgo de sufrir raquitismo.

Como se ha comentado, la carencia de vitamina D origina una deficiente mineralización con aumento del osteoide en las zonas del esqueleto con crecimiento más activo. Al ser la edad pediátrica un período de crecimiento rápido, los signos clínicos detectables se establecen precozmente, todos ellos reflejo de la falta de

mineralización y aumento del osteoide que, si bien se da a todos los niveles, son más perceptibles en unas zonas que en otras.

En el raquitismo, las lesiones se inician en el cartílago de la placa de crecimiento epifisario, donde el ciclo normal de proliferación, hipertrofia y osificación no se completa en esta última fase como consecuencia de la falta de calcio y fosfato sérico. Además, en los niños raquíuticos son típicas las alteraciones de las metafisis, que aparecen ensanchadas e irregulares (Moya, 2000; Sánchez *et al.*, 2002).

2.15.3.2 Osteomalacia

La osteomalacia es el resultado de una disminución en la mineralización ósea de la matriz, que histomorfométricamente se manifiesta por un aumento del espesor y de la superficie del osteoide, junto a una disminución del rango de aposición ósea y del área de superficie activa mineralizante, disminuyendo la resistencia del hueso. Aparece principalmente tras embarazos repetidos, y se caracteriza por la blandura progresiva de los huesos, con flexibilidad y fragilidad tales que se hacen impropios para cumplir sus funciones, se asocia con dolores reumatoideos y extenuación progresiva que conduce generalmente a la muerte (Riancho, 2004). Las deformidades esqueléticas pueden pasar inadvertidas hasta que sobrevienen las fracturas por traumatismos mínimos (Harrison, 2003).

La osteomalacia también puede aparecer durante el embarazo, la lactación y en aquellas personas que no se exponen al sol (principal causa en nuestro medio). El cuadro clínico se centra especialmente en la columna vertebral y pelvis, apareciendo radiológicamente desmineralización (Rojas, 1998d).

Se considera que, además de la S-25-OHD, la fosfatasa alcalina y la PTH intacta son los parámetros más sensibles para el diagnóstico de la osteomalacia aunque, es bien sabido que, el diagnóstico definitivo sólo puede realizarse histológicamente, lo cual implica la práctica de una biopsia ósea (Riancho, 2004).

2.15.4 Osteoporosis

La osteoporosis (de *osteo-* y del griego *póros*, poro, paso) es una enfermedad multifactorial caracterizada por la pérdida de masa ósea, en donde el hueso es histológicamente normal (mantiene la proporción de elementos minerales y orgánicos), y por el deterioro de la microestructura del tejido óseo, lo que produce fragilidad del hueso y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas.

Varios factores (hormonales, genéticos y ambientales) se interrelacionan y pueden afectar a la acumulación de tejido óseo hasta la obtención del pico de masa ósea durante la adolescencia y juventud y a su integridad durante la vida adulta. Dentro de los factores nutricionales la deficiencia de calcio y de vitamina D perturban el crecimiento esquelético o aceleran la pérdida de masa ósea.

Se reconoce que la osteoporosis se produce por la adquisición de un pico de masa ósea insuficiente al final del desarrollo del esqueleto o por la pérdida inadecuadamente rápida de masa ósea durante etapas posteriores de la vida. La mayoría del hueso adulto se constituye durante la niñez y adolescencia alcanzándose el pico de masa ósea entre los 15 y 20 años de edad.

La ingesta de calcio y otros factores dietéticos, así como la acción de diferentes hormonas y la actividad física, resultan determinantes en la utilización y metabolismo del calcio y en la masa ósea alcanzada durante la adolescencia, que además presenta gran variabilidad interindividual tanto por diferencia de sexo como racial.

2.15.4.1 Osteoporosis vs Osteomalacia

La osteoporosis como entidad nosológica bien definida no quedó claramente asentada hasta los años cuarenta, cuando Albright la separó clínicamente de la osteomalacia.

¿Por qué en unas ocasiones la deficiencia de vitamina D en los adultos da lugar a osteomalacia y en otras osteoporosis? Parfitt planteó que la deficiencia de vitamina D en sus fases avanzadas daba lugar a un trastorno de la mineralización y, por tanto, a osteomalacia, mientras que en las fases previas, dicha deficiencia únicamente determinaba una absorción intestinal subóptima de calcio, con aumento de la secreción de la PTH y el consiguiente hiperparatiroidismo secundario, que facilitaba la pérdida de masa ósea predisponiendo al desarrollo de fracturas, estaba hablando pues de osteoporosis (González y Riancho, 1996).

2.15.4.2 Clasificación de la osteoporosis

2.15.4.2.1 Osteoporosis primarias

Constituyen el grupo más amplio e incluyen los casos de osteoporosis en los que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente. Se distinguen: osteoporosis idiopática juvenil y osteoporosis del adulto joven, osteoporosis postmenopáusica o tipo I y osteoporosis senil o tipo II (Hermoso, 2003; García, 2004b).

La osteoporosis postmenopáusica está principalmente relacionada con el déficit de estrógenos y no tanto con la deficiencia de vitamina D, a diferencia que la osteoporosis senil, en donde la mayor implicación patogénica es la deficiencia en vitamina D (González y Riancho, 1996).

Diversos estudios han mostrado que los ancianos pueden tener un déficit subclínico de vitamina D, y con ello menor masa ósea y un mayor riesgo de fracturas.

Desde hace más de 30 años es conocida la asociación entre la aparición de fracturas de cadera y la deficiencia de vitamina D, de hecho de un 5 a un 30% de los

pacientes con fractura de cadera muestra signos de osteomalacia. Además, los niveles séricos de 25-OHD son menores en estos pacientes que en los controles de la misma edad (Lips, 2004).

2.15.4.2.2 Osteoporosis secundarias

Se clasifican en este grupo todos aquellos casos de osteoporosis que son una consecuencia o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades (osteoporosis en las enfermedades reumáticas, en la diabetes mellitus, en el hipotiroidismo, etc.) o de su tratamiento (osteoporosis inducida por glucocorticoides) (Hermoso, 2003; García, 2004b).

2.15.5 Factores de riesgo de la osteoporosis

En la actualidad podemos encontrar múltiples clasificaciones de los factores de riesgo de la osteoporosis, siendo todas ellas válidas. Por la naturaleza de esta Tesis Doctoral dichos factores han sido agrupados según sean o no factores de riesgo nutricional.

- **Factores de riesgo no nutricional:**

1. Edad y sexo
2. Herencia
3. Factores hormonales y situación menstrual
4. Fármacos

- **Factores de riesgo nutricional:**

1. Baja ingesta o bajo estatus de vitamina D
2. Baja ingesta de calcio
3. Peso y composición corporal
4. Inactividad física
5. Alta ingesta de grasa
6. Dieta rica en fibra
7. Dieta rica en aminoácidos azufrados
8. Otros minerales y vitaminas
9. Alto consumo de cafeína
10. Tabaquismo
11. Alto consumo de alcohol
12. Trastornos nutricionales

2.15.6 Factores de riesgo no nutricional

2.15.6.1 Edad y sexo

Hay que prestar atención a la osteoporosis desde la edad pediátrica a la geriátrica. La formación ósea es muy rápida durante los primeros años de vida, luego se frena y, posteriormente, vuelve a dispararse en la adolescencia.

El pico de masa ósea adquirido durante la infancia y adolescencia es un determinante esencial de la salud ósea del adulto. Un individuo que no alcance un pico de masa ósea óptimo durante la adolescencia puede padecer osteoporosis sin que se produzca una pérdida acelerada de masa ósea (Hermoso, 2003).

Las mujeres alcanzan el pico de masa ósea entre los 11 y 18 años, mientras que los hombres siguen aumentando su contenido mineral óseo hasta los 23 años (Casa *et al.*, 2001; Lafita, 2003; Oriá, 2003).

Durante la vida adulta el crecimiento esquelético no cesa del todo, sino que se encuentra en una situación de equilibrio, ya que la formación se iguala a la resorción sin variar la masa ósea total. Entre la tercera y cuarta década de la vida el equilibrio se desplaza, especialmente en las mujeres, y la masa ósea tiende a disminuir de forma lenta (del orden del 8% cada 10 años). Al llegar a la menopausia aumenta la resorción ósea y se acentúa aún más el desequilibrio formación-resorción (Llopis y Mataix, 2004).

2.15.6.2 Herencia

Existen factores hereditarios a nivel étnico y familiar que afectan a la osteoporosis, siendo mayor el riesgo en caucasianos y mongoloides (Mataix y Entrala, 2002).

2.15.6.3 Factores hormonales y situación menstrual

La aceleración de la pérdida de masa ósea coincide con la menopausia, natural o quirúrgica, ya que dejan de producirse estrógenos. Del mismo modo, toda interrupción de la menstruación durante períodos prolongados origina pérdida de hueso. La amenorrea que se produce como consecuencia de una pérdida excesiva de peso, como sucede en la anorexia nerviosa o como consecuencia de un exceso de ejercicio físico, tiene el mismo efecto en los huesos que la menopausia.

Hay que tener en cuenta que aunque la media de esperanza de vida en los individuos tiende a aumentar, la edad de la menopausia en la mujer ha permanecido esencialmente estática en torno a los 51 años de edad. Así, las mujeres del siglo XXI, tendrán un período de sus vidas postmenopáusicas más largo que las generaciones anteriores (Pedrera *et al.*, 2004).

La menopausia junto con el hecho de que el pico de masa ósea en la mujer es más precoz y de menor cuantía que en el varón justifica, en gran medida, que la osteoporosis sea mucho más frecuente en el sexo femenino (Hermoso, 2003).

2.15.6.4 Fármacos

Numerosos fármacos son los que pueden afectar a la masa y densidad ósea, algunos de los cuales son de gran consumo. Algunas veces el efecto es indirecto por interacción con otros fármacos o nutrientes (vitamina D) y, en otras ocasiones, el efecto es directo sobre el hueso. Los fármacos que más influyen sobre la masa y densidad ósea son: laxantes y catárticos, anoréxicos, glucocorticoides, anticonvulsivos, diuréticos, sedantes y la tiroxina.

2.15.7 Factores de riesgo nutricional

A lo largo de esta Tesis Doctoral se ha ido describiendo la implicación de la vitamina D en la osteoporosis, de ahí la razón de comentar únicamente en este apartado el resto de los principales factores de riesgo nutricional.

2.15.7.1 Calcio

El calcio en el estado de oxidación +2 es un componente esencial para la formación y mantenimiento de los huesos, es un cofactor enzimático, especialmente de la coagulación, y un regulador de la permeabilidad de las membranas y la excitabilidad neuromuscular.

Aproximadamente el 99% del calcio se encuentra en el hueso y el importante crecimiento del esqueleto durante la adolescencia incrementa considerablemente las necesidades de este elemento.

Las necesidades de este mineral varían a lo largo de la vida, y así, desde la lactancia a la vejez el aporte adecuado de calcio, junto a otros factores genéticos y ambientales, va a desempeñar un papel fundamental en el contenido mineral óseo del individuo y, por tanto, en su salud ósea.

El intestino es capaz de adaptarse a ingestas bajas de calcio aumentando su absorción, por lo que hay que considerar que la baja ingesta de calcio no es la única causa de la osteoporosis. Como ya se ha comentado de modo exhaustivo, la absorción intestinal de calcio tiene lugar por difusión pasiva y transporte activo, el cual requiere la presencia de una proteína transportadora cuya síntesis está mediada por la vitamina D. Por lo que, las deficiencias de vitamina D provocan una disminución de la absorción intestinal del calcio (Martínez y Hernández, 2001).

Existe una correlación positiva entre la ingesta de calcio y la cantidad de masa ósea, preferentemente a nivel cortical. La ingesta de calcio puede aumentar marcadamente el balance óseo especialmente en la menarquia. Esto es atribuible a la

combinación de una mayor absorción intestinal con una menor resorción ósea. En este período de la vida de la mujer donde el recambio óseo es máximo, la resorción ósea y la absorción intestinal permanecen constantes, por tanto, lo que no proviene de la dieta procederá del hueso.

La mayoría de los estudios coinciden en la necesidad de mantener un aporte elevado de calcio en este período de la vida debido a que los únicos factores modificables del pico de masa ósea son los exógenos (dieta y actividad física).

Hay que tener en cuenta la relativa escasa presencia de calcio en el conjunto de alimentos que lo contienen y también su difícil absorción intestinal, por ello también se recomiendan alimentos enriquecidos o suplementos.

Hay evidencias sólidas que sostienen que el calcio es un nutriente importante para la preservación de la masa ósea durante la etapa adulta, y que sin un aporte apropiado de vitamina D, ya sea de procedencia endógena o exógena, la biodisponibilidad del calcio y su metabolismo están perturbados, conduciendo a una pérdida acelerada de hueso durante esta etapa (Sánchez *et al.*, 2002).

En la menopausia se producen pérdidas de hueso debidas a un aumento de la resorción ósea y a un incremento de la eliminación de calcio por orina, todo ello asociado a una malabsorción intestinal de calcio, que habrá que intentar compensar con una ingesta adecuada de este mineral.

Fuentes dietéticas

La principal fuente dietética de calcio es la leche y los productos lácteos. Cuando el consumo de estos alimentos es limitado, otras fuentes de calcio son el pescado con espinas comestibles, las tortas de maíz elaboradas con cal, el brócoli, la col, las leguminosas y el tofu (OMS, 2003).

Ingestas Recomendadas

En España, las IR de calcio (Tabla 2.10) para los adolescentes y las PEA son 1000 y 800 mg/día, respectivamente (Moreiras *et al.*, 2005), ingestas inferiores a las que recomienda el IOM en EEUU (1300 y 1200 mg/día, respectivamente) (IOM, 1997) y la OMS (1300 mg/día en ambos casos) (OMS, 2002) para los mismos colectivos.

Tabla 2.10. Ingestas recomendadas de calcio para la población española

Categoría Edad (años)	Ca (mg)
Niños y niñas	
0,0-0,5	500
0,5-1,0	600
1-3	800
4-5	800
6-9	800
Hombres	
10-12	1.000
13-15	1.000
16-19	1.000
20-39	800
40-49	800
50-59	800
60 y más	800
Mujeres	
10-12	1.000
13-15	1.000
16-19	1.000
20-39	800
40-49	800
50-59	800
60 y más	800
Gestación (2ª. Mitad)	+600
Lactancia	+700

(Moreiras *et al.*, 2005)

Antes de recomendar una mayor ingesta de calcio en los países con baja incidencia de fracturas para seguir las recomendaciones destinadas a países industrializados, debe tenerse en cuenta la interacción entre la ingesta de calcio y la actividad física, la exposición al sol y la ingesta de otros componentes como la vitamina D y fitonutrientes protectores (derivados de la soja), ya que no hay que olvidar que las tasas de fractura de cadera son mayores en los países desarrollados, donde la ingesta de calcio es mayor que en los países en vías de desarrollo (paradoja del calcio). Esto puede ser debido a un efecto adverso de las proteínas, concretamente de origen animal, que podrían contrarrestar el efecto positivo de la ingesta de calcio en el equilibrio cálcico (OMS, 2003).

Medida de la ingesta de calcio

Al igual que en el caso de la vitamina D, existen distintas técnicas para la valoración de la ingesta dietética de calcio tales como los registros de alimentos -de uno o varios días-, los CFCA -generales o centrados en los alimentos ricos en calcio- y la historia dietética. En los diferentes estudios se utilizan las tablas de composición de alimentos propias de cada país.

En la tabla 2.11 aparecen recogidas las distintas técnicas empleadas en la determinación de calcio dietético, así como los países donde se realizaron los estudios y los grupos de edad estudiados.

Tabla 2.11. Técnicas para la determinación del calcio dietético

País	Estudio	Sexo	Grupo de edad	Técnica
China	Du <i>et al.</i> , 2001	M	Adolescentes	CFCA semicuantitativo
España	Docio <i>et al.</i> , 1998	M, H	Niños	CFCA ricos en Ca
EEUU	Ilich <i>et al.</i> , 1997	M	Niñas y adolescentes	Registro de 3 días
Finlandia	Lehtonen-Veromaa <i>et al.</i> , 1999	M	Adolescentes	CFCA semicuantitativo y registro de 4 días
Francia	Chapuy <i>et al.</i> , 1996	M	PEA	CFCA de productos lácteos
Islandia	Kristinsson <i>et al.</i> , 1994	M	Adolescentes	CFCA de productos lácteos

M: mujer, H: hombre

Suplementación

Las recomendaciones actuales de ingesta de calcio no serían suficientes para hacer frente a situaciones de riesgo de osteopenia: malnutrición, dietas desequilibradas, endocrinopatías, administración de fármacos que inhiben la mineralización, etc. Por lo que, en estos casos, se deberían tomar suplementos de calcio (Hernández, 2001a).

Numerosas pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes muestran grandes incrementos en la masa y en la densidad mineral ósea tras la suplementación con calcio, ya sea en forma de alimentos fortificados, suplementos o alto consumo de productos lácteos (Weaver *et al.*, 1999).

Bioquímica

La medición de la concentración sérica de calcio sirve para el diagnóstico de hiperparatiroidismo, tetania, enfermedades óseas y algunas enfermedades tumorales.

Las crisis hipercalcémicas (manifestaciones neurológicas, síntomas gastrointestinales y arritmias cardíacas) se pueden producir a partir de una concentración de calcio en suero superior a unos 3,0 mmol/l.

La disminución de la concentración de calcio en el suero suele ser debida a raquitismo, defectos en la absorción de vitamina D y calcio, insuficiencia renal crónica, etc.

Los límites de referencia del calcio sérico varían según el sistema de medida y el fabricante, pudiendo variar los límites inferiores y superiores, respectivamente, entre 2,10 y 2,72 mmol/l (84-109 mg/l) para los adultos (Fuentes *et al.*, 2003).

2.15.7.2 Fósforo

El fósforo, en forma de fosfato no esterificado, se encuentra en los huesos y en los dientes.

Se conoce como *fosfato* al conjunto formado por el ácido hidrogenofosfórico, el ácido dihidrogenofosfórico y otros derivados del ácido ortofosfórico, en equilibrio con los aniones correspondientes. El fosfato tiene la función de dar solidez a los huesos y los dientes, en combinación con el ion calcio, y de contribuir a la capacidad amortiguadora del plasma.

El fósforo se absorbe preferentemente en yeyuno e íleon de forma pasiva y activa con participación del calcitriol.

El exceso de fósforo en la dieta puede alterar el remodelado óseo al estimular la secreción de la PTH, responsable de la movilización del calcio de los huesos, especialmente si la ingesta de calcio es baja. Las carnes y cereales son buenas fuentes de fósforo. Además se estima que los aditivos alimentarios suponen hasta un 30% del aporte de fósforo de la dieta, lo que debe ser tenido en cuenta dado que está aumentando el consumo de alimentos procesados que contienen aditivos. También contienen altas cantidades de fósforo las bebidas carbonatadas y a base de cola (Mataix y Entrala, 2002).

Se recomienda que la relación Ca/P de la dieta sea igual o superior a 1. Sin embargo, en sociedades como la nuestra este cociente suele presentar valores inferiores al aconsejado, por aporte insuficiente de calcio y/o excesivo de fósforo, lo que obviamente va a repercutir sobre la salud ósea.

Por lo tanto, aunque la concentración de calcio corporal sea adecuada y se cumplan las recomendaciones en cuanto a ingesta de este mineral, pueden darse situaciones de desmineralización cuando exista desproporción entre el contenido de fósforo y calcio (Mataix y Entrala, 2002).

Bioquímica

La medición de la concentración de fosfato en suero es útil para el estudio del metabolismo fosfocálcico.

Al igual que en el calcio, los límites de referencia del fosfato sérico varían según el sistema de medida y el fabricante, pudiendo variar los límites inferiores y superiores, respectivamente, entre 0,81 y 1,58 mmol/l (25-49 mg/l) para los adultos (Fuentes *et al.*, 2003).

2.15.7.3 Peso y composición corporal

Las personas delgadas tienen más riesgo de sufrir osteoporosis, especialmente aquellas con un peso menor en relación a su peso ideal y cuando la grasa corporal se encuentra disminuida. Por el contrario, en mujeres con mayor contenido de grasa aumenta la síntesis de estrógenos, lo que ayuda a proteger la masa ósea (Prentice, 1993).

2.15.7.4 Actividad física

Se entiende por actividad física cualquier movimiento corporal realizado por los músculos esqueléticos que produce un gasto energético por encima del metabolismo basal.

El ejercicio físico regular es fundamental para alcanzar, conservar y mantener el nivel de masa ósea adecuado. Su efecto sobre la masa ósea está bien demostrado, tanto en población infantil como adulta. Estudios retrospectivos realizados en mujeres muestran que aquellas que hacían más ejercicio en la juventud presentan un mejor estado mineral óseo. El mayor beneficio se consigue realizando ejercicio físico de forma regular antes de conseguir el pico de masa ósea, es decir, en la adolescencia y juventud (Román *et al.*, 2003). Hay dos tipos de ejercicios cuyos efectos han demostrado mejorar la densidad ósea: los ejercicios de fuerza (actividades que requieren fuerza muscular como, por ejemplo, el levantamiento de pesas) y el denominado "weight-bearing" en el que los músculos y huesos trabajan contra la gravedad, es decir, ejercicios en los cuales piernas y brazos soportan el peso corporal (andar, subir escaleras, correr, bailar, hacer senderismo, gimnasia, jugar al fútbol, etc.; sin embargo, actividades como la natación o el ciclismo no quedarían incluidas) (<http://www.nof.org/prevention/exercise.htm>, 2006).

No obstante, el ejercicio extenuante, así como el estrés físico o psíquico, pueden producir un aumento de la eliminación del calcio por orina y, en consecuencia, un balance negativo de calcio.

En la actualidad, la inactividad física es evidente en la mayoría de los países desarrollados. En España, el 36% de la población es inactiva. El sedentarismo creciente en la población adulta también se observa en la población infantil y juvenil. A la edad

de 13 años, los jóvenes europeos ya han adoptado un estilo de vida sedentario, sobre todo las chicas; concretamente en España, menos del 30% de los niños practica actividad física en su tiempo libre, porcentaje menor en el caso de las niñas (Román *et al.*, 2003).

La inactividad física, frecuente en las PEA, puede favorecer la movilización del calcio de los huesos, la pérdida del mismo por orina y la disminución de la masa ósea mientras que la práctica deportiva ayuda a evitar la osteoporosis (Escalante y Franco-Vicario, 2003). En el caso de las PEA se recomienda aquella actividad física que mantenga o incremente la potencia muscular, la coordinación y el equilibrio como determinantes importantes de la propensión a las caídas, y que por tanto ayude a prevenir las fracturas osteoporóticas (OMS, 2003).

Técnicas de medida de la actividad física

La actividad física es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la osteoporosis. Por ello, cualquier estudio sobre esta enfermedad, en particular, y la salud ósea, en general, debe tener en cuenta la actividad física realizada por la población objeto de estudio.

Existen distintas técnicas para medir la actividad física: cuestionarios en donde queda reflejada la actividad física realizada en 24 horas (Boucher *et al.*, 1997; Mølgaard *et al.*, 2001); cuestionarios específicos que incluyen valores representativos de distintas actividades expresadas como múltiplos de la tasa metabólica basal (Beltrán, 1996; Schoppen *et al.*, 2005); pruebas físicas (Test de Course-Navette) junto con cuestionarios de actividad física, en donde se recoge el tipo, duración y frecuencia de las actividades físicas y deportivas realizadas durante un día laboral y un día del fin de semana (González-Gross *et al.*, 2003b; Ortega *et al.*, 2005) y escalas de actividad física escolar (Du *et al.*, 2001).

2.15.7.5 Grasa

Ingestas excesivas de grasa, especialmente saturada, producen una disminución en la absorción del calcio de la dieta debido a la combinación de los ácidos grasos saturados con el calcio, provocando la formación de compuestos insolubles que se eliminan por heces.

2.15.7.6 Fibra

Los alimentos con alto contenido en fibra también suelen ser ricos en ácido fítico y oxálico; los cuales forman sales insolubles con el calcio, disminuyendo la absorción del mineral, aunque sólo resulta importante cuando los alimentos que los contienen suponen una parte importante de la dieta o la ingesta de calcio es baja.

2.15.7.7 Proteínas y aminoácidos

La proteína de la dieta incrementa la absorción del calcio en el intestino delgado. Especialmente, los aminoácidos lisina y arginina, al liberarse durante la digestión de las proteínas, forman sales solubles con el calcio que son fácilmente absorbidas.

Sin embargo, la ingesta excesiva de proteínas, en especial de aminoácidos azufrados (típico de las dietas del mundo occidental), puede resultar perjudicial por inducir hipercalciuria (Martínez *et al.*, 2002), aunque si ésta alta ingesta de proteínas va acompañada de un aumento paralelo de la ingesta de fósforo, como es habitual en dietas ricas en proteínas, el efecto podría quedar minimizado (Ej. productos lácteos) (Moreiras *et al.*, 1993).

2.15.7.8 Otros minerales y vitaminas

El **zinc** tiene importantes implicaciones en la osteoporosis, ya que interviene estimulando la formación e inhibiendo la resorción ósea.

El exceso de **sodio** aumenta la eliminación de calcio por orina, siendo mayor esta excreción cuanto menor es la ingesta de calcio.

El **flúor** también desempeña un papel primordial en el crecimiento del hueso, en general, y sobre la dentición, en particular.

El **hierro** puede competir con el calcio en su absorción, y un aporte excesivo de uno o su toma conjunta, puede perjudicar la absorción del otro. Además, el hierro junto con la **vitamina C** tienen importancia en el metabolismo óseo, especialmente en lo que se refiere a la formación de la matriz orgánica.

Por último, la deficiencia de **vitamina K** puede asociarse a deficiencia de vitamina D, por lo que un déficit de vitamina K puede favorecer la osteoporosis y el aumento del riesgo de fracturas óseas (Quintas, 2000; Mataix y Entrala, 2002).

2.15.7.9 Trastornos nutricionales

En los últimos años varios estudios han analizado las complicaciones óseas que se producen en los pacientes con **anorexia nerviosa**, entre las que destaca la disminución significativa de la densidad mineral ósea que parece estar relacionada con la deficiencia estrogénica, la malnutrición (con un déficit de la ingesta de calcio) y el aumento de los niveles plasmáticos de cortisol. Como consecuencia se eleva el riesgo de sufrir fracturas (Gual y Lahortiga, 2002).

2.16 Otras patologías relacionadas con la deficiencia de vitamina D

2.16.1 Cáncer

Diversos estudios epidemiológicos han sugerido que los déficit de vitamina D y calcio puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cánceres como el de colon, próstata y mama entre otros (Tangpricha *et al.*, 2002; Garland *et al.*, 2006). El calcitriol disminuye la proliferación celular aumentando la diferenciación celular (Quesada y Luque, 2000; Holick, 2002b; Moloney *et al.*, 2002). Hay que recordar que la vitamina D, junto con las hormonas tiroideas y el ácido retinoico, forma parte de un grupo de factores esenciales en el desarrollo de la diferenciación celular.

En ciertos tumores malignos se han detectado receptores para el calcitriol. En el caso del cáncer de mama, la presencia de estos receptores está correlacionada a una supervivencia mayor. En el estudio epidemiológico Western Electric el riesgo de mortalidad para el cáncer colorrectal era inversamente proporcional al aporte de vitamina D y calcio. De hecho, niveles de calcidiol superiores o iguales a 50 nmol/l estaban asociados a un riesgo tres veces menor de sufrir cáncer de colon (Le Grusse y Watier, 1993).

Además, estudios recientes ponen de manifiesto que la exposición solar y, concretamente, cómo ésta se relaciona con la síntesis cutánea de la vitamina D, podría reducir el riesgo de padecer ciertos tipos de cánceres (linfoma y melanoma) (Egan *et al.*, 2005).

2.16.2 Enfermedad celíaca

La prevalencia de enfermedad celíaca es de 1/200 individuos entre los europeos y estadounidenses caucasianos. Esta enfermedad está asociada a la presencia de déficits nutricionales fundamentalmente hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂, y vitaminas liposolubles (A, E, D y K).

Los pacientes con enfermedad celíaca padecen alteraciones óseas y musculares como osteoporosis, osteomalacia y tetania. Las causas de estos trastornos son el déficit de calcio y vitamina D, por déficit de absorción y/o aporte. En el caso de los niños y adolescentes celíacos existe un menor pico de masa ósea, con alto riesgo de deficiente contenido óseo mineral y menor resistencia ósea (Tojo, 2005).

2.16.3 Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus tipo I pueden tener riesgo de presentar alteraciones del metabolismo del calcio, de la vitamina D y, asociado a todo ello, una disminución de la masa ósea. Además, la hiperglucemia podría incrementar la fragilidad del hueso.

La pérdida de masa ósea está presente ya al comienzo de la enfermedad, y se incrementa durante las fases tempranas de la misma, alcanzándose posteriormente un estado de equilibrio en el que no hay mayor pérdida de masa ósea (Argente *et al.*, 2001).

2.16.4 Insuficiencia renal crónica

Los niños con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan afectación del metabolismo fosfocálcico y de la vitamina D, lo que da origen al cuadro esquelético de la osteodistrofia renal, en cuya patogenia juega un papel central el acúmulo progresivo de fósforo, la disminución de la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el hiperparatiroidismo secundario. Por ello, la administración de carbonato cálcico junto con un preparado activo de vitamina D, en forma de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, es importante iniciarla precozmente en el curso de la IRC, para prevenir el desarrollo de la osteodistrofia renal (Rodríguez, 2001).

2.16.5 Otras

La **acroparestesia** es un importante y temprano signo clínico de la deficiencia de vitamina D. Cuando la parestesia (hormigueo y sensación de ardor en las yemas de los dedos de la mano, de los dedos del pie y de la zona peribucal) está presente en los casos de deficiencia de vitamina D, se señala a la hipocalcemia como principal causa (Glerup y Eriksen, 1999).

Existe una gran evidencia de que la evolución de la hipovitaminosis D en las personas de edad avanzada comprende el primer paso del **hiperparatiroidismo secundario**, dando lugar a una prolongada fase silente de pérdida irreversible de hueso (McKenna y Freaney, 1998; Tangpricha *et al.*, 2002).

Recientemente, también se ha relacionado el estatus de vitamina D con el **síndrome premenstrual**. Se ha observado que una alta ingesta de vitamina D y calcio podría disminuir el riesgo de síndrome premenstrual, uno de los mayores desórdenes que sufren las mujeres premenopáusicas. En muchas de las mujeres que padecen este síndrome se han encontrado niveles bajos de vitamina D y calcio en sangre (Bertone-Johnson *et al.*, 2005).

Algunos estudios sugieren que existe relación entre la deficiencia de vitamina D en edades tempranas y otros desórdenes durante la edad adulta, tales como la **esclerosis múltiple, esquizofrenia y enfermedades cardíacas** (Wharton y Bishop, 2003).

2.17 Fortificación y suplementación

2.17.1 Historia

Durante los siglos XVIII y XIX, el aceite de hígado de bacalao se empleó como un remedio popular para prevenir y curar el raquitismo (Holick, 2002a), siendo décadas

después desplazado por los suplementos farmacológicos y los alimentos enriquecidos o fortificados en vitamina D.

A principios del siglo XX, Hess y Weinstock, por un lado, y Steenbock y Black, por otro, observaron, al mismo tiempo, que al exponer algunos alimentos y otras sustancias (suero humano) a las radiaciones UV éstos adquirirían propiedades antirraquíticas (Lips, 2006). Esto llevó a Steenbock a patentar el proceso de añadir provitamina D a los alimentos, seguido de radiación UV, con el fin de conferirles una actividad antirraquítica.

Durante la década de 1930, EEUU realizó este proceso en la leche (añadiendo provitamina D₂) (Holick, 2002a), lo que dio lugar a que los niveles séricos de vitamina D en dicho país fuesen superiores a los europeos, incluso los más soleados (Martínez *et al.*, 2000; Duró, 2003). De este modo, la fortificación con vitamina D erradicó el raquitismo como problema de salud significativo en los países que la emplearon.

En 1988, Webb y colaboradores ya recomendaban a los norteamericanos el uso de suplementos de vitamina D durante el invierno. Y, en 1992, McKenna instaba a todos los países a adoptar políticas adecuadas de fortificación o enriquecimiento y suplementación con dicha vitamina.

Por el contrario, hay autores que, dando mayor importancia al calcio y al ejercicio físico en la salud ósea, omiten o no consideran necesaria, por lo general, la suplementación con vitamina D (Bachrach, 2000).

2.17.2 Fortificación: Panorama actual

Hay muchos autores que piensan que las cantidades de vitaminas hasta hoy recomendadas no pueden considerarse en la actualidad como las mejores para alcanzar un estado óptimo de salud, y va a ser imposible que la mayoría de la población las obtenga, exclusivamente, a través de la dieta. Afortunadamente, las vitaminas están disponibles tanto en forma de suplementos como para adicionarse a determinados alimentos (Varela, 2003).

La dependencia de la síntesis endógena de la vitamina D es tan grande que aquellos individuos con riesgo de no poder cubrir sus demandas a partir de la misma deberán acudir a alimentos enriquecidos con vitamina D para asegurar su adecuado aporte (Mataix y Barrionuevo, 2002). La fortificación y/o suplementación con vitamina D son estrategias eficaces y razonablemente baratas para prevenir los problemas de salud derivados de la deficiencia de dicha vitamina (Andersen *et al.*, 2001). La fortificación de los alimentos continúa siendo un mecanismo muy utilizado para incrementar la ingesta de vitamina D en numerosos países industrializados (Varela, 2003), siendo una actitud predominante pero, por otro lado, la legislación pertinente difiere, no habiendo un consenso general en el grado de fortificación que se debería practicar (Ovesen *et al.*, 2003a).

La adición de vitamina D a los distintos alimentos ha sido aplicada en algunos países europeos, a diferencia de otros (Dinamarca). La fortificación puede ser obligatoria (Finlandia) o voluntaria (Irlanda), puede estar completamente reglamentada (Escandinavia, donde es más restrictiva y se necesita un informe científico previo a la fortificación que indique su beneficio sobre la salud pública) o no (Reino Unido) (Andersen *et al.*, 2001; Ovesen *et al.*, 2003a). Algunos países han iniciado, de forma preceptiva, la fortificación de ciertos alimentos (adición de vitamina D a la margarina en Reino Unido y Holanda), mientras que otros países tienen un programa de fortificación voluntaria (Finlandia permite adicionar vitamina D a la leche y a la margarina). La cantidad máxima que puede ser añadida a los alimentos difiere mucho de unos países a otros (en la margarina de 20 µg/kg a > 100 µg/kg); sin embargo en la mayoría de los países el nivel es aproximadamente de 70-80 µg de vitamina D/kg de alimento. El nivel de fortificación y la selección y extensión del rango de alimentos fortificados, así como la actual ingesta del grupo diana, determinarán el efecto en el estatus de vitamina D, y, obviamente, diferirá entre países (Ovesen *et al.*, 2003a).

Pero, todavía hoy en día, hay mucho desconocimiento en relación a la fortificación de los alimentos con vitamina D, en concreto en lo concerniente a los niveles óptimos efectivos no tóxicos.

Hasta el año 2001 (momento en el que se pone en marcha el proyecto OPTIFORD), científicamente, nunca se había analizado si los niveles de fortificación elegidos satisfacían o no su objetivo –mejorar la resistencia ósea-. Tampoco se había establecido la cantidad de vitamina D que se debía adicionar a cada grupo específico de alimentos, siendo además crucial conocer que el efecto beneficioso de la adición en un grupo de población no suponía un riesgo para la salud de otro. De este modo debería ser utilizado el nivel efectivo más bajo, evitándose así efectos adversos en la población expuesta. Hasta ese momento, esta dosis nunca había sido valorada para la vitamina D (Andersen *et al.*, 2001).

En algunos países iberoamericanos también se fortifican los alimentos con vitamina D. Tales son los casos de Guatemala y Venezuela, en donde se fortifica la harina de trigo y la leche en polvo, respectivamente; o Perú, en donde tienen un programa de almuerzo escolar fortificado con distintos micronutrientes, entre ellos la vitamina D (Walter, 2003).

Desde hace tiempo se enriquece con vitamina D la leche y sus derivados, cereales, harinas, mantequillas, margarinas, etc., con lo que se cubren fácilmente las necesidades diarias recomendadas (Rapado, 2000; Mataix y Barrionuevo, 2002). Más recientemente se ha empezado a fortificar los zumos de frutas, concretamente en EEUU el zumo de naranja (Tangpricha *et al.*, 2003).

En la introducción de esta Tesis Doctoral se comentó que uno de los estudios incluidos en el proyecto OPTIFORD consistía en desarrollar un pan fortificado con vitamina D. Pues bien, se han logrado fortificar dos tipos de panes (trigo y centeno) con 12 µg de colecalciferol/100 g de alimento, y se ha visto que el consumo de estos panes incrementa la concentración de S-25-OHD con la misma eficacia que los suplementos de colecalciferol (Natri *et al.*, 2006).

El efecto de la inclusión de alimentos fortificados en el estatus de vitamina D en PEA, el grupo diana más importante, ha sido modesto. Estudios en personas de edad llevados a cabo en Reino Unido e Irlanda encontraron un pequeño incremento en las concentraciones de 25-OHD en aquellas PEA que consumían margarina (Scragg *et al.*, 1995) y leche fortificadas con vitamina D (10 µg/l) (Keane *et al.*, 1998). En otro trabajo realizado en Dinamarca, se observó un incremento significativo ($p < 0,001$, comparado con el grupo control) de la concentración de 25-OHD entre las PEA que consumían todos los días productos lácteos fortificados, aumentando su ingesta de vitamina D a los niveles recomendados (de 3,2 µg/día a 11,6 µg/día). Por el contrario, no se observó incremento en la concentración de 25-OHD entre los residentes de un geriátrico escocés que recibían alimentos fortificados (margarina, mantequilla o leche) como parte de su dieta diaria durante un período de 6 a 12 meses (Ovesen *et al.*, 2003a).

2.17.3 Suplementación

El consumo de suplementos sólo se recomienda en poblaciones con riesgo de deficiencia. La suplementación con calcio y vitamina D durante la vejez, reduce la pérdida ósea y la tasa de fracturas de cadera y, durante los primeros años de vida, evita el raquitismo.

También se recomiendan, principalmente, a la población femenina de países como Turquía (Hatun *et al.*, 2005) y Líbano (Fuleihan *et al.*, 2001), que aun siendo países soleados, la principal causa de deficiencia de vitamina D, en este colectivo, es la disminución de la síntesis endógena debida a las directrices religiosas que siguen a la hora de vestir (al igual que ocurre en España entre las mujeres musulmanas). En este caso, la suplementación con vitamina D es una estrategia necesaria para paliar esta deficiencia.

Como veremos a continuación, al igual que en la fortificación o enriquecimiento, en la suplementación tampoco existe consenso en la cantidad de vitamina D utilizada.

2.17.3.1 Grupos de edad

Neonatos y niños

Desde el punto de vista pediátrico, las cantidades recomendadas deben estipularse ya desde el embarazo, dado que en el momento del nacimiento la situación

nutricional del neonato es concordante con la de la madre y los valores plasmáticos de calcidiol se modifican para ambos según la estación en que se produce el parto.

La toma de suplementos de vitamina D durante el embarazo, especialmente si coincide con los meses de invierno, puede reducir el riesgo de futuras fracturas osteopóroticas del feto en la edad adulta (Javaid *et al.*, 2006).

La leche materna es deficitaria en vitamina D en los primeros días. Una fórmula adaptada cubriría todas las necesidades si el lactante recibiera cantidades próximas al litro diario (Martínez y Hernández, 2001). Por ello, desde finales del siglo pasado, para evitar el raquitismo, no se duda en administrar durante los primeros meses de vida un suplemento diario de 10µg. Esta cantidad de vitamina D deberá garantizarse hasta que termine el crecimiento, no sólo por la eventual mejora de la talla final, sino por su contribución a la mejoría de la masa ósea (Moya, 2000). Un ejemplo de ello es EEUU y Canadá, en donde el raquitismo ha dejado de ser un problema de salud desde que se fortifican las leches y fórmulas para lactantes con esta cantidad de vitamina D₂ o D₃ (Holick, 2002a), aunque autores como Wharton y Bishop, indican un discreto resurgimiento del raquitismo en estos países en los últimos años.

La suplementación con vitamina D para prevenir el raquitismo puede realizarse con:

1. Dosis diarias de vitamina D (400-2000 UI/día).
2. Alimentos fortificados con vitamina D.
3. Una dosis única de vitamina D (entre 50.000 y 200.000 UI dadas entre una y tres veces al año) (Sánchez *et al.*, 2002).

Aunque las reservas de vitamina D acumuladas durante el verano suelen ser suficientes para pasar el invierno, los niños que viven en lejanas latitudes del norte y del sur necesitarían tomar suplementos de vitamina D (Weaver *et al.*, 1999).

Adolescentes

Un estudio realizado con adolescentes finlandesas demostró que las participantes que tomaban suplementos de vitamina D tenían concentraciones de S-25-OHD significativamente superiores a las que no los tomaban (43,3 nmol/l y 31,2 nmol/l, $p < 0,001$, respectivamente). Pero, aun así, tras la toma de un suplemento de vitamina D (10 µg/día) por todas las participantes durante tres meses, el 63,4% y 9,1% de la muestra presentaban, respectivamente, hipovitaminosis D moderada ($S-25-OHD \leq 37,5$ nmol/l) y severa ($S-25-OHD < 20$ nmol/l) (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 1999).

Personas de edad

En 1992, tanto McKenna como Moreiras y colaboradores recomendaban suplementos de 10 µg/día para las personas de edad. Un año después, Le Grusse y

Watier, ya se cuestionaban la sistematización de la suplementación con vitamina D y calcio para reducir la incidencia de la fractura de fémur entre las personas de edad.

Un trabajo reciente revela que la suplementación a largo plazo con vitamina D y calcio reduce de forma significativa (46%) el riesgo de fracturas en mujeres de edad avanzada de vida independiente (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2006).

Enfermos

En el caso de los pacientes con enfermedad celíaca, la suplementación con vitamina D y calcio, junto con el cumplimiento de la dieta sin gluten, mejora la evolución tanto en niños como en adultos (Tojo, 2005).

2.17.3.2 Compuestos utilizados en la suplementación

Industrialmente, la vitamina D se obtiene por irradiación de los esteroides precursores (Primo, 1997a).

Muchos trabajos se han centrado en definir la seguridad y eficacia requeridas por los suplementos de vitamina D para alcanzar las concentraciones óptimas de esta vitamina. La vitamina D₃ es común a bajas dosis, pero hay que recordar que en algunas partes del mundo la vitamina D₂ es la única forma autorizada que se puede utilizar. Este es el caso de Norteamérica, en donde se han estado utilizando preparados con altas dosis de ergocalciferol, y de Australia.

Con frecuencia, los médicos encuentran que la administración de altas dosis de vitamina D₂ produce un pequeño o ningún cambio en la concentración de 25-OHD, esto es debido a que la vitamina D₂ es mucho menos potente que la vitamina D₃. De hecho, un estudio muestra que tras la administración de ergocalciferol se reduce la cantidad de 25-OHD₃ circulante mientras que sólo se incrementan modestamente los niveles de 25-OHD₂, con el consiguiente dudoso efecto sobre los niveles totales de 25-OHD. Por el contrario, la dosis equivalente de colecalciferol incrementa significativamente los niveles circulantes de 25-OHD₃. La mayoría de los estudios publicados sobre suplementación han sido realizados utilizando vitamina D₃; actualmente, los clínicos tienen razones sólidas para ser precavidos en cuanto al uso y la dosis equivalente de vitamina D₂, comparado con la vitamina D₃ (Hart, 2005).

2.17.4 Riesgo de la fortificación y suplementación

El principal riesgo de la fortificación y/o suplementación con vitamina D es la intoxicación por dicha vitamina (desarrollado en el apartado 2.19).

Durante la década de 1940, en Europa se produjo una grave intoxicación por vitamina D como resultado de añadir cantidades excesivas y de manera indiscriminada de esta vitamina a las fórmulas infantiles, lo cual provocó que durante años estuviera prohibida la fortificación de la leche con vitamina D (Holick, 2002a).

El uso excesivo de suplementos de vitamina D también puede provocar intoxicación por esta vitamina. En el caso de las mujeres gestantes, el abuso de estos suplementos puede ocasionar graves daños en el feto; el exceso de vitamina D puede producir calcificaciones ectópicas e hipercalcemia en el neonato (Vaquero, 2003).

2.18 Tratamiento con vitamina D

En 1782, Dale-Percival, descubre el poder antirraquítico del aceite de hígado de bacalao. 100 años más tarde, Trousseau, en su manual de medicina clínica, lo recomienda como tratamiento para el raquitismo, así como, señala la importancia de la exposición al sol e identifica a la osteomalacia como la forma adulta del raquitismo. Habrá que esperar a 1919, para evocar el efecto curativo de los rayos UV, aunque Sniadecki y Palm ya lo habían propuesto, de manera independiente, muchos años antes como una medida preventiva y terapéutica contra el raquitismo.

Actualmente, las dosis que se suelen utilizar para el tratamiento de la **deficiencia de vitamina D** son de 200-1.000 UI de colecalciferol o ergocalciferol; siendo la más utilizada la de 1000 UI de ergocalciferol (Ebeling, 2005).

El futuro del tratamiento con vitamina D pasa por la administración de una única "megadosis" de colecalciferol, con las consiguientes ventajas económicas y de comodidad para el paciente. En 2005, Diamond y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en australianos (edad media= 66,3 años) que presentaban concentraciones séricas de 25-OHD inferiores a 50 nmol/l. A los participantes se les administró una única inyección anual de 600.000 UI (15 mg) de colecalciferol. La concentración media de 25-OHD, a los 12 meses, se había incrementado en un 128% desde la aplicación del tratamiento. Ahora sólo queda establecer el efecto de este tratamiento sobre el riesgo de fractura.

La tendencia al incremento de las fracturas en nuestro medio parece continuar, y a menos que se introduzcan medidas profilácticas, la incidencia de fracturas por **osteoporosis** continuará en alza (Pedrera *et al.*, 2004). La terapéutica comprende el tratamiento de las fracturas agudas, la modificación de los factores de riesgo y tratar cualquier proceso de base que conduzca a una disminución de masa ósea (Harrison, 2003)

En diversos estudios, la administración de calcio junto con vitamina D, tanto en la menopausia como en la edad avanzada, ha logrado no sólo atenuar sino incluso preservar la masa ósea, desde la situación previa al tratamiento en que se encontraba. Lo que se traduce en una menor incidencia de fracturas no vertebrales (Mataix y Entrala, 2002). En los últimos años también se ha propuesto la administración de flúor con fines farmacológicos en el tratamiento de la osteoporosis (Martínez, 2002).

En todos los pacientes con osteoporosis se debe administrar calcio por vía oral (1-1,5 g/día) y vitamina D (400-800 UI), recomendar ejercicio y el abandono del tabaco (Harrison, 2003).

En concreto, para el tratamiento de la **osteomalacia** se deben administrar 800-4000 UI de vitamina D₂ o D₃ por vía oral durante 6-12 semanas, seguidas de suplementos diarios de 200-600 UI. Los ancianos pueden necesitar 50.000 UI durante 8 semanas para tratar el déficit de vitamina D (Harrison, 2003). Otros autores recomiendan administrar de 30.000-200.000 UI, en una o varias dosis, durante varios meses (Riancho, 2004).

El calcitriol, utilizado por vía cutánea, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la **psoriasis**. Por otro lado, ciertos análogos de la vitamina D han demostrado tener propiedades inmunosupresoras, siendo útiles en la prevención de **rechazos de injertos**.

2.19 Intoxicación por vitamina D

La intoxicación por vitamina D prácticamente ha desaparecido por el mejor conocimiento, nuevos preparados farmacológicos y uso juicioso de la misma (Moya, 2000).

Es importante tener en cuenta que no se han descrito casos de intoxicación por exposición crónica excesiva a la luz solar en adultos sanos (Dubbelman *et al.*, 1993; Fraser, 1995). Tampoco existen pruebas de que se pueda producir intoxicación por dicha vitamina en el hipotético caso de que una persona tome 400 UI/día de vitamina D, ingiera 1 litro diario de leche fortificada (con otras 400 UI de vitamina D) y además se exponga a la luz solar (Sosa, 2000). Sin embargo, la intoxicación puede resultar por el consumo dietético excesivo de vitamina D₂ o D₃ (>40 µg) causada por una sobrefortificación de los alimentos o por alta ingesta de suplementos de vitamina D (Primo, 1997a; Hart, 2005).

Cuando se produce una intoxicación por vitamina D se elevan los niveles del calcidiol y, al tener una gran afinidad por la DBP, desplaza al calcitriol, quedando éste libre, lo que provoca un incremento de la calcemia (Moya, 2000). Martínez y colaboradores, 2000, consideraban que niveles superiores a 375 nmol/l de S-25-OHD indicaban intoxicación.

La intoxicación por vitamina D puede provocar anorexia, debilidad, pérdida de peso, poliuria, polidipsia, estreñimiento, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, dolores vagos, rigidez de los vasos y tejidos blandos, calcificación epifisaria prematura, nefrocalcinosis, anemia, hipercalcemia, hipercalciuria, acidosis y riesgo aumentado de urolitiasis. Un incremento de los niveles de vitamina D prolongados provocaría hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal irreversible y muerte (Rojas, 1998e; Hart, 2005).

2.20 Fármacos que afectan al metabolismo de la vitamina D

En este grupo se incluyen los fármacos que inhiben la absorción de vitamina D (colestiramina) y aquellos que interfieren con su metabolismo bien en la producción hepática de la 25-OHD (anticonvulsivos y rifampicina) o en la producción renal de la 1,25(OH)₂D.

2.20.1 Colestiramina

La colestiramina es una resina de intercambio de iones comúnmente utilizada para reducir el colesterol. La colestiramina liga las sales biliares en el intestino y disminuye la absorción de vitaminas liposolubles (Moro, 2001).

2.20.2 Anticonvulsivos y rifampicina

Diversos fármacos anticonvulsivos como fenitoína, fenobarbital, carbamacepina o valproato, utilizados de forma crónica en el tratamiento de la epilepsia, pueden producir deficiencia de vitamina D y osteomalacia. Todos los anticonvulsivos aumentan la conversión hepática de los metabolitos de la vitamina D hacia productos biológicamente inactivos (McCabe *et al.*, 2003; Stockley, 2004). De hecho, el déficit de vitamina D justifica la aparición de raquitismo u osteomalacia en un 20 a 65% de los enfermos epilépticos institucionalizados que reciben anticonvulsivos; produciéndose, además, una disminución de la densidad mineral ósea.

La rifampicina (antituberculoso), como inductor enzimático hepático, puede acelerar el catabolismo de la vitamina D.

2.20.3 Otros fármacos que pueden inducir osteomalacia

Además de los fármacos mencionados anteriormente existen otros fármacos que pueden producir osteomalacia:

- Fármacos que alteran la homeostasis del fósforo.
- Fármacos que inhiben la mineralización ósea.

2.20.3.1 Fármacos que alteran la homeostasis del fósforo

Pueden ser fármacos que inhiban la absorción del fósforo (antiácidos que contienen aluminio) o que potencien pérdidas renales de fósforo (óxido férrico, cadmio, plomo y ciclofosfamida) (Moro, 2001).

2.20.3.2 Fármacos que inhiben la mineralización ósea

Los **difosfonatos** (bisfosfonatos en la literatura anglosajona) son compuestos análogos de la molécula de pirofosfato, en la que la estructura P-O-P ha sido sustituida por la P-C-P, y se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis. Hay que tener en

cuenta que algunos difosfonatos (etidronato y clodronato), aunque reducen la resorción osteoclástica, también disminuyen la mineralización ósea.

El **fluoruro sódico** se deposita preferentemente en el hueso y en el esmalte. En el hueso tiene la capacidad de estimular su formación (dosis menores a 30 mg/día) si hay una concentración adecuada de calcio, fosfato y vitamina D; por ello se ha propuesto su utilización para el tratamiento de la osteoporosis aunque se tienen dudas respecto a su eficacia, pues si bien aumenta su masa ósea, este aumento no se acompaña de clara mejoría en las condiciones mecánicas del hueso (González y Flórez, 2000; Moro, 2001).

3 Materiales y métodos

3.1 Diseño del estudio

Con objeto de conocer el estatus de vitamina D en mujeres adolescentes y de edad avanzada de cinco países europeos (Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia), se diseñó un estudio transversal y observacional, dentro del protocolo general del proyecto OPTIFORD, el "Estudio de los Cinco Países".

Para ello, a lo largo de un año, mediante dos visitas (verano e invierno), se estudió la influencia de la exposición solar y los hábitos dietéticos, incluyendo alimentos fortificados y suplementos de vitamina D, al estatus de vitamina D.

Nuestro equipo de trabajo obtuvo todos los permisos del Comité Ético para realizar este estudio en España que fue llevado a cabo según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html; 2002).

3.2 Elección y tamaño de la muestra

Se pretendía reclutar a 100 mujeres caucásicas, 50 mujeres de edad avanzada y 50 mujeres adolescentes de vida independiente. Las mujeres de edad avanzada son uno de los principales grupos de riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D ya que, entre otros motivos, tienen menor cantidad de 7-dehidrocolesterol y evitan exponerse al sol (disminuyendo la síntesis endógena de vitamina D). Todo ello, junto con otros factores, son los responsables de la alta prevalencia de osteoporosis existente en este colectivo; por ello, y debido a que una de las principales causas de la osteoporosis es la adquisición de un pico de masa ósea insuficiente al final del desarrollo del esqueleto (adolescencia en el caso de las mujeres) se ha querido contar con un grupo de mujeres adolescentes y así proporcionar nuevos conocimientos de la importancia de un adecuado estatus de vitamina D en el período de máximo crecimiento óseo, el cual ocurre en torno a los 12-13 años, al mismo tiempo que comienza el desarrollo puberal y, más concretamente, la menarquia.

Finalmente la muestra real estuvo constituida por 53 mujeres de edad avanzada, con edades comprendidas entre los 70 y 74 años (nacidas entre 1928 y 1932), siendo la edad media $72,0 \pm 1,6$ años; y por 47 mujeres adolescentes con edades comprendidas entre los 11 y 13 años (nacidas entre 1989 y 1990), siendo la edad media $12,7 \pm 0,5$ años. La edad considerada es la que tenían en junio-julio de 2002, fecha del primer contacto.

Siguiendo el protocolo de trabajo, común para los cinco países, la toma de contacto se realizó de la siguiente manera: inicialmente nos dirigimos a asociaciones de amas de casa (Madrid, Segovia y Guadalajara) y centros de salud (La Coruña), con la colaboración de médicos y farmacéuticos, para reclutar a las mujeres de edad mientras que se recurrió a los colegios (Madrid) en el caso de las adolescentes. Finalmente la procedencia de las 100 mujeres reclutadas fue de:

- 26 adolescentes del colegio "Villa de Griñón" de Griñón (Madrid).
- 21 adolescentes del C.P. "Santiago Apóstol" de Villanueva de la Cañada (Madrid).
- 34 mujeres de edad avanzada de Betanzos (La Coruña), pertenecientes a un centro cultural.
- 19 mujeres de edad avanzada residentes en Guadalajara, pertenecientes a una asociación parroquial.

Las candidatas fueron invitadas a una charla informativa donde se les explicó los objetivos del estudio, las pruebas y cuestionarios a realizar así como el interés de la UE en analizar el estatus nutricional de vitamina D en grupos de riesgo de sufrir deficiencia de esta vitamina (mujeres de edad avanzada, mujeres adolescentes e inmigrantes) y sus consecuencias, principalmente osteoporosis. La muestra seleccionada no fue sometida a ningún criterio preliminar de exclusión, por ello, todas las posibles enfermedades y medicamentos que pueden interferir con el metabolismo de la vitamina D fueron incluidos en el cuestionario general. Todas las personas que mostraron interés por participar y dieron su consentimiento previo de participación -en el caso de las menores también sus tutores- fueron incluidas en el estudio.

3.3 Técnicas y programa de trabajo

El "Estudio de los Cinco Países" del proyecto OPTIFORD estaba constituido por 3 visitas, 2 en invierno (2002 y 2003) y una en verano (2002), siendo 6 meses el tiempo transcurrido entre cada visita. España se incorporó al estudio en la segunda visita (verano 2002).

El estudio completo estuvo compuesto por:

- Cuestionario general
- Estudio antropométrico
- Análisis de la exposición solar
- Cuestionario de actividad física
- Análisis bioquímico
- Estudio dietético

La visita de verano se llevó a cabo en los meses de junio, julio y septiembre de 2002, mientras que la de invierno en marzo de 2003. Se realizaron todas las técnicas en ambas visitas salvo la exposición solar que únicamente se midió en el verano.

Toda la información fue recogida a través de cuestionarios, mediante entrevista directa llevada a cabo por personal cualificado y entrenado. Los cuestionarios fueron previamente homologados y validados para todos los países participantes y

posteriormente se realizó la traducción y comprobación. Las medidas antropométricas y la extracción sanguínea fueron realizadas por antropometristas y analistas titulados y entrenados.

Las entrevistas, medidas antropométricas y extracciones sanguíneas se realizaron en áreas adaptadas y apropiadas de los propios centros escolares, de la parroquia "San Juan de la Cruz" de Guadalajara y del Centro Cultural de Betanzos.

3.4 Cuestionario general

El cuestionario general estandarizado fue distinto según la visita y el grupo de edad al que se le realizó.

El cuestionario general que las adolescentes realizaron en el verano contenía 24 preguntas cerradas con posibilidad de 2 a 19 respuestas y una pregunta abierta, mientras que el del invierno contenía 23 preguntas cerradas con posibilidad de 2 a 14 respuestas. En el caso de las mujeres de edad, el cuestionario de la visita de verano contaba con 22 preguntas cerradas con posibilidad de 2 a 19 respuestas y 5 preguntas abiertas, mientras que el del invierno contenía 20 preguntas cerradas a una serie de 2 a 14 respuestas y 2 preguntas abiertas.

El cuestionario recogía información sobre los siguientes aspectos:

- **Datos personales** (estricta confidencialidad).
- **Situación sociodemográfica y socioeconómica.** Estado civil (sólo mujeres de edad), nivel de instrucción y/o formación profesional (en el caso de las mujeres, el nivel de ellas y el de sus cónyuges; y el de los tutores, en el caso de las adolescentes), el tamaño del hogar, etc.
- **Salud.** Estado de salud subjetivo, enfermedades crónicas degenerativas o no, función motora (sólo mujeres), salud ósea, consumo de medicamentos y suplementos de vitamina D (5 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg y >20 µg) y/o calcio (250-500 mg, 501-1000 mg y >1000 mg).
- **Tabaquismo** (sólo mujeres de edad).
- **Desarrollo de la pubertad.** Menarquia, tipo de ciclo menstrual (regular o irregular), intervalo entre ciclos (regular o irregular), desarrollo del pecho (estadios de Tanner) (Marshall y Tanner, 1969; Tanner, 1984), aparición o no del vello axilar y desarrollo físico subjetivo.
- **Exposición al sol.** Estancias vacacionales en sitios soleados o en la montaña (esquí), frecuencia con la que están al aire libre en los meses de sol (desde "todos los días" a "menos de una vez por semana"), actitud ante la exposición solar (desde "evita" a "disfruta tomando el sol"), tipo de ropa utilizada en los

meses de sol (desde "traje de baño" a "manga larga y pantalones largos"), uso de lámparas de rayos UVA y uso de cremas con factor de protección solar.

3.5 Estudio antropométrico

Las medidas antropométricas fueron realizadas por personal entrenado, siguiendo una metodología y un utillaje estandarizado. Se realizaron las medidas de:

- talla
- peso
- grasa corporal

Talla

La altura se midió con un tallímetro (precisión 1 cm) estando el individuo descalzo y con los talones juntos. La cabeza debía estar en posición horizontal, en el llamado "Plano de Frankfurt". El sujeto debía alcanzar la altura máxima con las piernas juntas y la planta del pie apoyada en el suelo.

Peso

El peso se midió con una báscula (precisión 100 gramos) estando el sujeto descalzo. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo mediante la relación:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / (\text{talla (m)})^2$$

Grasa corporal

Mediante impedancia bioeléctrica (BIA) o bioimpedancia se midió la grasa corporal. Para la determinación del porcentaje y de la masa grasa corporal (kg) mediante BIA se utilizó el monitor personal OMRON BF 302®, que mide la impedancia de brazo a brazo a lo largo de la cintura escapular, es decir, en la parte superior del tronco. Las determinaciones se realizaron en posición de bipedestación, con las piernas separadas 35°-45° y los brazos extendidos hacia delante en ángulo recto (90°) respecto a la vertical del cuerpo, sin doblar los codos.

Se eligió la BIA frente a los pliegues, por la ventajas que éste presentaba: menor consumo de tiempo, inmediatez en el resultado, no ser molesto para la participante, requerir mínimo entrenamiento y menor variabilidad intra e interobservador (Martín *et al.*, 2001).

3.6 Medida de la exposición solar

Esta prueba se llevó a cabo en junio-julio de 2002. Previamente instruidas en su colocación y uso, a las participantes se les entregó un dosímetro UV VioSpor (diseñado por *BioSense*), el cual debían llevar a diario durante una semana, que es el

período de tiempo habitual (Diffey *et al.*, 1996; Du *et al.*, 2001). El dosímetro, similar a un broche, se colocaba en el hombro, prendido a la ropa. Debido a que la finalidad del dosímetro era medir el nivel de exposición solar individual de la muestra se eligieron estos meses, en los que la radiación solar UV es mayor.

El dosímetro UV VioSpor consta, principalmente, de tres partes:

- una película fotográfica biológicamente sensible a las radiaciones UV.
- un filtro óptico especial.
- una cubierta protectora.

El mecanismo del dosímetro UV VioSpor, por el cual detecta las radiaciones UV, está basado en una reacción bacteriológica. La película del dosímetro está formada por moléculas de ADN inmovilizadas en esporas de *Bacillus subtilis*, las cuales responden del mismo modo que lo haría la piel cuando las radiaciones UV producen la fotoconversión de la previtamina D₃.

Una vez expuestas las películas al sol, éstas fueron remitidas a los laboratorios *BioSense* GbR (Labor für Biologische Sensorik, Bornheim, Alemania) que se encargaron de realizar las lecturas de los dosímetros.

Las películas fueron incubadas en un medio de cultivo bacteriano que estimulaba la germinación de las esporas sobre la superficie de dicha película provocando la producción de proteínas que posteriormente fueron teñidas para su cuantificación por densitometría. Teniendo en cuenta que las radiaciones UV dañan las esporas, una exposición elevada provoca daños en las esporas disminuyendo la producción de proteínas, y por el contrario, bajas exposiciones dan lugar a películas con gran cantidad de proteínas. La película responde de forma lineal a distintas dosis de radiaciones UV (<http://www.biosense.de/home-e.htm>, 2005).



Imagen 3.1. Dosímetro UV VioSpor

Como complemento a la medida del dosímetro, durante la misma semana, las participantes rellenaron diariamente un cuestionario estandarizado de exposición solar donde quedaba reflejado:

- tiempo que estuvieron al aire libre: desde las 6 a.m. hasta las 8 p.m.
- tipo de ropa que llevaron puesta: desde "traje de baño" a "manga larga y pantalones largos", pasando por todas las variantes intermedias, y si llevaban o no cubierta la cabeza.
- el estado meteorológico: temperatura media y condiciones meteorológicas ("buenas", "variables" o "malas").

Aun así, para tener una información más objetiva acerca de las condiciones meteorológicas de las distintas zonas, se tuvo en cuenta la información meteorológica publicada diariamente en un periódico nacional.

3.7 Medida de la actividad física

Para determinar la actividad física realizada se utilizó el cuestionario Hay estandarizado (basado en el cuestionario HAES) (Boucher *et al.*, 1997; Mølgaard *et al.*, 2001).

Mediante el mismo se evaluó el nivel de actividad física realizada por las participantes durante el día anterior (24 horas) a la realización del cuestionario; si la persona estuvo enferma debía elegir otro día. En el caso de las adolescentes, también debían indicar si en el día elegido fueron o no al colegio.

Para poder determinar el nivel de actividad física de la muestra se dividió el posible ejercicio físico realizado en 4 categorías:

- A. **Usted estuvo tumbada:** durmiendo, descansando, echándose la siesta, etc.
- B. **Usted estuvo sentada:** leyendo, viendo la TV, jugando con los video-juegos, en el coche/autobús, las horas que está en clase, jugando a juegos de mesa u otra serie de actividades que realice estando mayoritariamente sentada, conduciendo, etc.
- C. **Usted estuvo andando:** paseando, al ir a clase, aseándose, comprando, dentro de casa andando, haciendo tareas del hogar no muy activas, al ir de compras, etc.
- D. **Usted estuvo haciendo:** gimnasia, corriendo, patinando, nadando, saltando, montando en bici o algún tipo de actividad en la que se mueva mucho (subir escaleras, etc.).

Además se les pidió a las participantes que calificaran la actividad física realizada durante el día analizado (desde "muy inactivo" a "muy activo") y que la

compararan con la actividad física que desarrollaban habitualmente (desde "mucho más inactivo de lo habitual" a "mucho más activo de lo habitual"). También quedó recogida la práctica habitual de cualquier deporte.

Posteriormente se calculó la actividad física realizada por cada participante obteniéndose un factor de actividad física para cada una de ellas. Según el valor del factor de actividad física, se puede hablar de (FAO/WHO/UNU, 1985):

Mujeres con actividad física	Ligera	Moderada	Alta
Factor de actividad física	<1,64	1,64≤x≤1,82	>1,82

3.8 Análisis bioquímico

Se realizaron dos extracciones sanguíneas, una en la visita de verano y otra en la de invierno. El intervalo de tiempo entre una y otra fue de 6 meses. La extracción de sangre se realizó en la vena antecubital con el sujeto sentado y después de una noche de ayuno. La muestra de sangre se recogió en tubos secos, transparentes y sin aditivos (10 ml).

Hasta su centrifugación (aprox. 3000 x *g* durante 10 minutos) las muestras fueron conservadas en frío (durante un período inferior a dos horas). Una vez separado el suero, este fue recogido en criotubos de 2 ml. Para la determinación de la 25-OHD (25-OHD₃ y 25-OHD₂) fueron necesarios 2 ml de suero mientras que para la PTH, calcio y fosfato fueron necesarios 500 µl de suero para cada uno. Inmediatamente después, los sueros fueron congelados y almacenados a -80°C, en el caso de la 25-OHD, y a -20°C, para el resto de las determinaciones (Andersen *et al.*, 2005) y, posteriormente, enviados en hielo seco a Dinamarca y Finlandia.

Las determinaciones de las concentraciones séricas de la 25-OHD y la PTH se realizaron en ambas visitas, mientras que las de calcio y fosfato únicamente se hicieron en la visita de invierno.

Las determinaciones analíticas se llevaron a cabo en dos laboratorios centrales para evitar así sesgos de equipo y determinación. La 25-OHD sérica (S-25-OHD) se analizó en el "*Danish Institute for Food and Veterinary Research*", Søborg (Dinamarca), mediante cromatografía líquida de alta resolución -"*High Performance Liquid Chromatography*" (HPLC)-, mientras que el análisis de la PTH, calcio y fosfato séricos fue en el "*Department of Applied Chemistry and Microbiology, Division of Nutrition*" (Universidad de Helsinki, Finlandia) mediante el método inmunorradiométrico (IRMA), en el caso de la PTH sérica, y mediante espectrofotometría, en el caso del calcio y fosfato séricos.

Como se ha comentado, las concentraciones de S-25-OHD fueron analizadas mediante HPLC. Para realizar la extracción, se precipitaron las proteínas séricas con

etanol, y, posteriormente, el suero desproteínizado pasó por una columna de extracción con fase sólida MFC18 (Isolute[®], International Sorbent Technology, Mid Gamorgan, Reino Unido); para la elución de la fracción S-25-OHD se utilizó una mezcla etilacetato:n-heptano (10:90). La determinación se realizó inyectando el extracto de S-25-OHD en un equipo de HPLC (Waters, Mildford, MA, EEUU) dotado de un controlador 600, un inyector, un analizador automático refrigerado 717_{PLUS}, una columna de ciano (Luna, Phenomenex, Torrance, CA, EEUU), un detector de diodo Serie 996 y un detector de absorbancia. La detección se realizó a 220-320 nm, mientras que la cuantificación fue a 248-265 nm. La fase móvil estaba constituida por una mezcla de 2-propanol y n-heptano (1,5:98,5).

La participación en el "*Vitamin D External Quality Assessment Scheme*" (DEQAS, Charing Cross Hospital, Londres, Reino Unido) aseguró que el método de HPLC estuviera de acuerdo con los ensayos disponibles comercialmente.

En el proyecto OPTIFORD, para el juicio del estatus de vitamina D, se ha propuesto una escala gradual con los valores de la concentración sérica de la 25-OHD: estatus adecuado (>50 nmol/l), insuficiencia (≤50 nmol/l) y deficiencia (≤25 nmol/l) (Andersen *et al.*, 2005).

La PTH sérica fue analizada por un método IRMA comercial (ensayo OCTEIA, IDS Boldon, Reino Unido), el cual mide la molécula intacta de la PTH sérica (S-PTHi). Por otro lado, el calcio y fosfato séricos fueron analizados por el espectrofotómetro KoneLab (Thermo Clinical Labsystems Ltd, Espoo, Finlandia, 2000) mediante métodos rutinarios.

3.9 Estudio dietético

El estudio dietético se hizo mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) estandarizado con mayor contenido en vitamina D y calcio (verano e invierno), utilizando para validarlo un registro de 3 días (Nes *et al.*, 1991) llevado a cabo durante el verano (historia dietética).

3.9.1 Consumo de alimentos (Registro de 3 días)

En el registro de 3 días quedaron igualmente representados todos los días de la semana. Las propias encuestadas, previamente instruidas, anotaron todos los alimentos y bebidas ingeridos, día a día, dentro y fuera del hogar, empleando medidas de peso, siempre y cuando fue posible, o medidas caseras.

La clasificación y el estudio de la composición de todos los alimentos y bebidas se ha realizado según la base de datos DIETECA (DIETA: Tablas Españolas de Composición de Alimentos) (Moreiras *et al.*, 2005) que incluye alrededor de 260 alimentos.

3.9.2 Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

Mediante un cuestionario estandarizado se recogió información sobre la frecuencia de consumo habitual de alimentos durante el mes anterior a la visita (verano e invierno). Se elaboró una lista de alimentos con el propósito de estimar la ingesta de vitamina D y calcio, concretamente los alimentos que contribuyen al 95% de la ingesta de vitamina D y al 75% en el caso del calcio (Andersen *et al.*, 2005), de las españolas tanto adolescentes como de edad avanzada. La lista utilizada incluía los principales alimentos fuentes de vitamina D y calcio típicos de la dieta española (se tuvo también en cuenta los alimentos enriquecidos o fortificados). Los tamaños de las porciones fueron estimados mediante el peso medio, volumen y cuando esto no fue posible se emplearon medidas caseras. El cuestionario fue validado frente a un método de pesada precisa.

La mayor parte de las preguntas del cuestionario eran preguntas cerradas con nueve posibles frecuencias predeterminadas, siendo los límites del rango "menos de una vez al mes" hasta "4-5 veces al día o más". Los alimentos incluidos en el cuestionario fueron: leche (4 tipos), postres lácteos (pregunta abierta), quesos (13 tipos), mantequilla/margarina, pescados (23 tipos), carnes (9 tipos), productos cárnicos (5 tipos), huevos y, por último, pan y bollería (5 tipos).

3.9.2.1 Alimentos incluidos en el CFCA:

1. Leche

- Entera (3,7% MG)
- Semidesnatada (1,5%MG)
- Desnatada (0,1%MG)
- Enriquecida

2. Productos lácteos fermentados sólidos o líquidos

3. Postres lácteos (natillas, flanes, arroz con leche, helados, etc.)

4. Quesos:

- Manchego curado
- Manchego semicurado
- Manchego fresco
- Sandwich, de bola
- Roquefort, Cabrales, azul
- Gallego, de tetilla
- Gruyere y Emmental
- Fresco, de Burgos
- En porciones

- Requesón
- Tipo Petit Suisse
- Rallado
- De untar
- Otros

5. Margarina (Tulipán, Artúa, Flora, otros) y/o mantequilla

6. Pescado:

- Barritas de pescado congelado
- Gallo, lenguado, rodaballo, solla
- Mariscos (gambas, langostinos, mejillones, berberechos, chirlas, almejas, cangrejos)
- Huevas
- Salmón
- Salmón, trucha o palometa ahumados
- Caballa fresca
- Caballa en conserva
- Atún o bonito fresco
- Atún o bonito en conserva
- Sardinas (frescas)
- Sardinas en conserva
- Anchoas, boquerones (frescos)
- Anchoas en conserva
- Congrio
- Chicharro o jurel
- Trucha
- Merluza, pescadilla, bacalao, abadejo, bacaladilla
- Pez espada o emperador
- Chanquetes, pescados pequeños
- Dorada y lubina
- Calamares, chopitos, pulpo, sepia, chipirones, etc.
- Rape
- Otros

7. Carne:

- Pollo
- Pavo
- Conejo

- Cordero
- Ternera
- Cabrito
- Cerdo
- Caza
- Vísceras (hígado, riñones, corazón, etc.)

8. Productos cárnicos:

- Derivados crudo-curados (salami, chorizo, salchichón, lomo, etc.)
- Derivados cárnicos cocidos (mortadela, chopped, salchichas, etc.)
- Jamón curado
- Jamón cocido
- Paté

9. Huevos

10. Pan:

- Blanco y/o integral
- Molde
- Tostado (biscotes, picos, colines, barritas, etc.)
- Bollería

Para determinar las ingestas de vitamina D y calcio de todas las participantes del "Estudio de los Cinco Países" se creó una base de datos con el contenido en vitamina D y calcio de los alimentos ricos en estos micronutrientes a partir de las tablas de composición de alimentos de los países participantes, dando lugar a la llamada base de datos OPTIFORD. Nuestra contribución a la base de datos fue de 20 alimentos, principalmente pescados, debido a nuestros hábitos alimentarios. En el tratamiento de los datos dietéticos de España se han utilizado las bases de datos DIETECA y OPTIFORD.

3.10 Análisis estadístico

Se determinaron los siguientes parámetros estadísticos: la media aritmética y la mediana o percentil 50 (P50), como medida de tendencia central; la desviación estándar, como medida de dispersión; así como, el máximo, el mínimo y distintos percentiles. La elección entre estadística paramétrica o no paramétrica se llevó a cabo atendiendo a la naturaleza de las variables.

En los casos de estadística no paramétrica se empleó el test de rangos signados de Wilcoxon y el de suma de rangos de Wilcoxon, para el estudio de dos grupos, y la prueba de Kruskal-Wallis para el estudio de más de dos grupos.

Cuando las variables cumplían las exigencias de normalidad y homogeneidad de las varianzas se aplicó la estadística paramétrica empleándose para el estudio de dos grupos el test de la "t" de Student pareada y la "t" de Student para dos muestras; para el estudio de más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). Los grupos de datos que presentaron diferencias significativas en el ANOVA se compararon dos a dos mediante el análisis del rango múltiple de Duncan.

Para estudiar la posible asociación entre dos variables categóricas se realizó el test de la χ^2 y el test exacto de Fisher, mientras que para relacionar dos variables numéricas se utilizó la regresión lineal.

El estudio de la evolución de las variables categóricas se llevo a cabo mediante el test de McNemar.

El nivel de significación estadístico empleado fue el $p < 0,05$, en todos los análisis.

El análisis estadístico de la muestra española fue realizado en colaboración con el Servicio Informático de Apoyo a la Docencia e Investigación de la UCM (Ricardo García Mata, analista de dicho servicio).

En el "Estudio de los Cinco Países" se determinaron la media aritmética, la desviación estándar, el máximo, el mínimo y distintos percentiles. La correlación entre la concentración sérica de la 25-OHD y los grados de latitud fue estudiada por el modelo de regresión lineal. La relación entre la exposición solar individual y el tiempo total que pasan al aire libre, así como, la relación entre la concentración sérica de la 25-OHD en verano y en invierno fueron analizadas usando el coeficiente de correlación de Pearson. En este caso, el nivel de significación estadístico empleado en todos los análisis también fue el $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado por el equipo coordinador del proyecto OPTIFORD usando el programa STATA v.8.2 (Stata Statistical Software: Release 8.2, College Station, TX, Stata Corporation).

4 Resultados

En primer lugar, se describe la muestra participante: grupo de edad, localización geográfica y participación en cada visita (Tabla 4.1). En el estudio se realizaron distintas determinaciones: antropométricas, bioquímicas, dietéticas, de la actividad física y de la exposición solar; quedando recogida, en las tablas 4.2 y 4.3, la participación de la muestra en cada una de ellas pruebas.

Tabla 4.1. Descripción de la muestra

	Adolescentes	Mujeres de edad	Total
n			
Verano	47	53	100
Invierno	42	50	92
Edad (años)			
Media (DS)	12,7 (0,5)	72,0 (1,6)	
Localización	Comunidad de Madrid	Guadalajara y La Coruña	

Resultados

Tabla 4.2. Participación

	Adolescentes		Mujeres de edad	
	Verano	Invierno	Verano	Invierno
Antropometría				
Talla	47	42	53	50
Peso	47	42	53	50
Bioimpedancia	47	40	51	40
Pubertad	46	42	-	-
Cuestionario General	47	42	53	50
Actividad física	47	42	52	49
Exposición solar				
Dosímetro UV VioSpor	42	-	52	-
Cuestionario solar	44	-	53	-
Bioquímica	46	40	48	50
Estudio dietético				
Registro de tres días	47	-	51	-
CFCA	46	42	48	50

Tabla 4.3. Datos perdidos

	Adolescentes		Mujeres de edad	
	Verano	Invierno	Verano	Invierno
Antropometría				
Talla	0	5	0	3
Peso	0	5	0	3
Bioimpedancia	0	7	2	13
Pubertad	1	5	-	-
Cuestionario General	0	5	0	3
Actividad física	0	5	1	4
Exposición solar				
Dosímetro UV VioSpor	5	-	1	-
Cuestionario solar	3	-	0	-
Bioquímica				
25-OHD	1	7	5	3
PTH	1	7	5	3
Calcio	-	7	-	3
Fosfato	-	7	-	3
Estudio dietético				
Registro de tres días	0	-	2	-
CFCA	1	5	5	3

Resultados adolescentes

A continuación se presentan los resultados obtenidos por las adolescentes españolas procedentes del "Estudio de los Cinco Países". Se exponen los resultados del estudio antropométrico, desarrollo puberal, estado de salud y consumo de medicamentos, actividad física, exposición solar, bioquímica y estudio dietético.

En el estudio antropométrico se determinaron la altura, peso, IMC y el porcentaje de grasa corporal (Tabla 4.4). Se analizaron los cambios producidos en las medidas antropométricas, de una visita a otra (Tabla 4.5).

Tabla 4.4. Antropometría

	Verano	Invierno
Altura (cm)		
media (DS)	154,0 (6,4)	159,6 (5,7)
mínimo; máximo	139; 168	144; 172
Peso (kg)		
media (DS)	47,0 (8,5)	51,3 (8,6)
mínimo; máximo	33,5; 65	36; 71
IMC (kg/m²)		
media (DS)	19,7 (2,8)	20,1 (2,6)
mínimo; máximo	15,6; 26	15,4; 25,4
Grasa corporal (%)		
media (DS)	24,1 (5,2)	23,6 (5,9)
mínimo; máximo	15,7; 34,8	8,1; 35,8

Tabla 4.5. Cambios en los valores antropométricos

	Verano	Invierno	Δ Media	p ¹
Altura (cm)				
media	154,4	159,6	5,2	<0,0001
Peso (kg)				
media	47,2	51,3	4,1	<0,0001
IMC (kg/m²)				
media	19,7	20,1	0,4	0,03
Grasa corporal (%)				
media	24,2	23,6	-0,6	0,52

¹Test "t" de Student pareada

En las tablas 4.6, 4.7 y 4.8 aparecen recogidos los resultados del cuestionario general relativos al desarrollo puberal y al crecimiento y desarrollo físico subjetivo.

Tabla 4.6. Desarrollo puberal

	Verano n (%)	Invierno n (%)
Menarquia		
Sí	19 (41%)	23 (55%)
No	27 (59%)	19 (45%)
Desarrollo mamario		
Estadio de Tanner 1	2 (4%)	3 (7%)
Estadio de Tanner 2	14 (30%)	13 (31%)
Estadio de Tanner 3	24 (52%)	19 (45%)
Estadio de Tanner 4	5 (11%)	7 (17%)
Estadio de Tanner 5	1 (2%)	0 (0%)
Crecimiento vello axilar		
Sí	37 (80%)	36 (86%)
No	9 (20%)	6 (14%)
Desarrollo físico (subjetivo) comparado con otras adolescentes		
Más desarrollada físicamente	7 (15%)	3 (7%)
Prácticamente igual de desarrollada	21 (46%)	27 (64%)
No tan desarrollada físicamente	18 (39%)	12 (29%)
Crecimiento de más de 5 cm en el último año (subjetivo)		
Sí	31 (67%)	28 (67%)
No	1 (2%)	5 (12%)
No sabe	14 (30%)	9 (21%)

Tabla 4.7. Cambios en el desarrollo puberal I [n (%)]

Verano	Invierno		Total	p¹
	No	Sí		
Menarquia				
No	19 (45,2)	6 (14,3)	25 (59,5)	0,01
Sí	0 (0,0)	17 (40,5)	17 (40,5)	
Total	19 (45,2)	23 (54,8)	42 (100,0)	
Crecimiento vello axilar				
No	5 (12,2)	3 (7,3)	8 (19,5)	0,08
Sí	0 (0,0)	33 (80,5)	33 (80,5)	
Total	5 (12,2)	36 (87,8)	41 (100,0)	
Crecimiento >5cm				
No	1 (3,9)	0 (0,0)	1 (3,9)	0,05
Sí	4 (15,4)	21 (80,8)	25 (96,2)	
Total	5 (19,2)	21 (80,8)	26 (100,0)	

¹Test de McNemar

Resultados adolescentes

Tabla 4.8. Cambios en el desarrollo puberal II

	Verano	Invierno	p ¹
Desarrollo del pecho			
P50	3	3	0,90
Desarrollo físico comparando con otras adolescentes			
P50	2	2	1,00

¹ Test de rangos signados de Wilcoxon

3= "Estadio de Tanner 3"

2= "Prácticamente igual de desarrollada"

Para la valoración del estado subjetivo de salud se utilizaron las respuestas a una serie de preguntas que no tenían en cuenta ningún parámetro bioquímico o clínico (Tablas 4.9 y 4.10). Junto con estas preguntas también se recabó información sobre la salud ósea (Tabla 4.11).

Tabla 4.9. Estado subjetivo de salud

	Verano n (%)	Invierno n (%)
Estado de salud		
Muy bueno	14 (30)	9 (21)
Bueno	27 (57)	24 (57)
Razonable	6 (13)	9 (21)
Malo	0 (0)	0 (0)
Muy malo	0 (0)	0 (0)
Estado de salud comparado con gente de su edad		
Mucho mejor	5 (11)	1 (2)
Algo mejor	7 (15)	6 (14)
Más o menos igual	32 (68)	32 (76)
Algo peor	3 (6)	3 (7)
Mucho peor	0 (0)	0 (0)
Salud deteriorada en el último año	3 (6)	-
Salud deteriorada desde la última visita	-	2 (5)

Tabla 4.10. Cambios en el estado subjetivo de salud

	Verano	Invierno	p¹
Estado de salud			
P50	2	2	0,54
Estado de salud comparado con gente de su edad			
P50	3	3	0,32

¹ Test de rangos signados de Wilcoxon

2= "Buena"

3= "Más o menos igual"

Tabla 4.11. Salud ósea

	n (%)
Ha sufrido alguna fractura ósea a lo largo de su vida	11 (23)
Ha sufrido alguna fractura ósea desde el verano	3 (7)

Resultados adolescentes

También se recogió información sobre las enfermedades que padecían o habían padecido (Tabla 4.12), el consumo habitual de medicamentos, el consumo de los principales grupos de medicamentos que pueden interaccionar con la absorción y el metabolismo de la vitamina D y el uso de suplementos de vitamina D y calcio (Tabla 4.13).

Tabla 4.12. Enfermedades

	Ahora/en tratamiento	En el pasado
	n (%)	n (%)
Deficiencia en vitamina D	0 (0)	0 (0)
Raquitismo u osteomalacia	0 (0)	0 (0)
Osteoporosis	0 (0)	0 (0)
Enfermedad crónica del hígado	0 (0)	0 (0)
Enfermedad renal crónica	0 (0)	0 (0)
Cáncer	0 (0)	0 (0)
Enfermedad cardiaca severa	0 (0)	0 (0)
Reumatismo (no osteoartritis)	0 (0)	0 (0)
Asma	5 (11)	1 (2)
Epilepsia	0 (0)	0 (0)
Tuberculosis	0 (0)	0 (0)
Hiper o hipotiroidismo	1 (2)	0 (0)
Hiper o hipoparatiroidismo	0 (0)	0 (0)
Síndrome de malabsorción	0 (0)	0 (0)
Enfermedad de Paget	0 (0)	0 (0)
Osteogenesis imperfecta	0 (0)	0 (0)
Resección gástrica	0 (0)	0 (0)
Diabetes	0 (0)	0 (0)
Otras enfermedades	8 (17)	1 (2)

Tabla 4.13. Consumo de medicamentos y suplementos

	Verano n (%)	Invierno n (%)
Consumo medicamentos regularmente	9 (19)	11 (26)
Metabolitos activos de la vitamina D (25-OHD, 1,25-(OH)₂D)	0 (0)	0 (0)
Difosfonatos (bisfosfonatos)	0 (0)	0 (0)
Calcitonina	0 (0)	0 (0)
Corticoides	2 (4)	1 (2)
Anticoagulantes	0 (0)	0 (0)
Anticonvulsivos	0 (0)	0 (0)
Tiazidas diuréticas	0 (0)	0 (0)
Sales de aluminio	0 (0)	0 (0)
Fluoruros	0 (0)	0 (0)
Hormonas	- (-)	2 (5)
Insulinas	- (-)	0 (0)
Suplementos		
Vitamina D	1 (2)	1 (2)
Calcio	0 (0)	1 (2)

A través del cuestionario Hay se pudo calcular la actividad física realizada por las adolescentes. Esta actividad fue expresada en forma de factor de actividad física (Tablas 4.14 y 4.15). Posteriormente, se relacionó la actividad física con el IMC (kg/m²) (Tabla 4.16).

Tabla 4.14. Actividad física

	Verano	Invierno
Factor actividad física		
media (DS)	1,65 (0,14)	1,59 (0,16)
mínimo; máximo	1,42; 2,09	1,32; 2,07
Tipo de actividad	n (%)	n (%)
Alta	3 (6,4)	2 (4,8)
Media	20 (42,6)	11 (26,2)
Ligera	24 (51,0)	29 (69,0)

Resultados adolescentes

Tabla 4.15. Cambios en la actividad física

	Verano	Invierno	Δ Media	p ¹
Factor actividad física				
media	1,64	1,59	-0,05	0,08

¹Test "t" de Student pareada

Tabla 4.16. IMC (kg/m²) según la actividad física

	Ligera (<1,64)	Media (1,64≤x≤1,82)	Alta (>1,82)	p ¹
Verano	20,5	19,0	18,2	0,13
Invierno	20,3	20,1	16,4	0,13

¹ANOVA

Para determinar la exposición solar a la que las participantes estuvieron expuestas se analizaron las medidas tomadas por los dosímetros, el tiempo medio (horas/día) que pasaron al aire libre (Tabla 4.17) así como la relación entre ambas variables (Tabla 4.18). Además, se estudiaron los hábitos conductuales referentes a la exposición solar (Tabla 4.19).

Tabla 4.17. Exposición solar en verano

	media (DS) mínimo; máximo
Dosímetro (J/m²)	1519 (832) 206; 3248
Tiempo (horas/día) al aire libre (6:00-20:00 horas)	4,7 (1,6) 1,7; 8,0

La medida de la exposición solar (radiación UV) fue realizada por los laboratorios *BioSense* (Alemania). Las lecturas de los dosímetros vienen expresadas en J/m² (unidad de medida de las radiaciones UV) y en MED (dosis mínima eritematosa), siendo la primera la unidad de medida más utilizada (<http://www.biosense.de/home-e.htm>, 2005).

Tabla 4.18. Relación entre el valor del dosímetro (J/m²) y el tiempo (horas/día) que pasaron al aire libre entre las 6:00 y las 20:00 horas durante el verano

	pendiente	R ²	p ¹
Dosímetro-Tiempo al aire libre	0,00031555	0,0280	0,30

¹Regresión lineal

Tabla 4.19. Hábitos de exposición solar en verano

	n (%)
Frecuencia con la que salen al exterior en los meses de sol*	
Menos de 1 vez/semana	0 (0)
1-2 veces/semana	0 (0)
Más de 2 veces/semana	2 (4)
Todos los días	45 (96)
Cuando están fuera de casa en verano ¿se ponen al sol?	
Intentan evitar directamente el sol	5 (11)
A veces se ponen al sol	23 (49)
Les gusta estar frecuentemente al sol para ponerse morenas	19 (40)
Vestimenta durante los meses soleados	
Manga larga y pantalones o medias largas**	
1	1 (2)
2	0 (0)
3	8 (17)
4	38 (81)
Manga corta y falda/pantalones largos**	
1	0 (0)
2	4 (9)
3	35 (74)
4	8 (17)
Manga corta y falda/pantalones cortos**	
1	20 (43)
2	26 (55)
3	1 (2)
4	0 (0)
Traje de baño o ropas veraniegas ligeras**	
1	26 (55)
2	17 (36)
3	3 (6)
4	1 (2)
Fotoprotector solar	
Factor	35 (83)
≤20	12 (32)
21-40	9 (26)
>40	1 (3)
No lo saben	13 (38)
Utilizan lámparas de rayos UVA	
Sí	0 (0)
No	47 (100)

*Durante las horas de más sol.

**Prioridad del 1 ("más frecuente") al 4 ("menos frecuente").

Resultados adolescentes

Mediante distintas técnicas se analizaron las concentraciones séricas de la 25-hidroxivitamina D, PTH, calcio y fosfatos, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 4.20. Parámetros bioquímicos

	Verano	Invierno
25-OHD (nmol/l)		
media (DS)	61,55 (12,85)	45,81 (9,29)
mínimo; máximo	36,45; 92,67	23,89; 65,06
PTH (pmol/l)		
media (DS)	2,54 (0,86)	2,33 (0,92)
mínimo; máximo	1,41; 6,40	0,92; 4,50
Calcio (mmol/l)		
media (DS)	- (-)	2,66 (0,21)
mínimo; máximo	-; -	2,24; 3,03
Fosfato (mmol/l)		
media (DS)	- (-)	1,36 (0,19)
mínimo; máximo	-; -	0,85; 1,87

Tabla 4.21. Cambios en los parámetros bioquímicos

	Verano	Invierno	p ¹
25-OHD (nmol/l)			
P50	62,57	45,49	<0,0001
PTH (pmol/l)			
P50	2,32	2,03	0,18

¹ Test de rangos signados de Wilcoxon

Se analizó el estatus de vitamina D de la población diferenciando entre deficiencia e insuficiencia en vitamina D (Tabla 4.22). También se analizó el cambio intrapersona sufrido en las concentraciones séricas de la 25-OHD entre una estación y otra (Tabla 4.23).

Tabla 4.22. Distribución de la población según su estatus nutricional de vitamina D*[n (%)]

Verano		Invierno	
≤25 nmol/l	≤50 nmol/l	≤25 nmol/l	≤50 nmol/l
0 (0)	8 (17)	1 (3)	25 (63)

*Las concentraciones séricas de 25-OHD ≤25 nmol/l expresan un estatus deficiente y las concentraciones ≤50 nmol/l expresan un estatus nutricional insuficiente en vitamina D.

Tabla 4.23. Cambios en las concentraciones séricas de la 25-OHD (nmol/l) [n (%)]

Verano	Invierno		Total	p ¹
	≤50	>50		
≤50	7 (17,5)	0 (0,0)	7 (17,5)	
>50	18 (45,0)	15 (37,5)	33 (82,5)	P<0,0001
Total	25 (62,5)	15 (37,5)	40 (100,0)	

¹Test de McNemar

A partir del CFCA se determinaron las ingestas dietéticas de calcio y vitamina D (Tabla 4.24 y 4.25), así como, los principales grupos de alimentos fuentes dietéticas de esta vitamina (Gráfico 4.1). También se recogió información sobre el consumo de alimentos (registro de tres días) (Tabla 4.26).

Tabla 4.24. Ingestas dietéticas

	Verano	Invierno
Vitamina D (µg/día)		
media (DS)	4,68 (4,03)	4,65 (4,13)
mínimo; máximo	0,41; 18,48	0,51; 19,44
Calcio (mg/día)		
media (DS)	1398 (579)	1219 (617)
mínimo; máximo	407; 3157	213, 3093

Tabla 4.25. Cambios en las ingestas dietéticas de vitamina D y calcio

	Verano	Invierno	p ¹
Vitamina D (µg/día)			
P50	3,08	3,20	0,91
Calcio (mg/día)			
P50	1299	1134	0,10

¹Test de rangos signados de Wilcoxon

Gráfico 4.1. Principales fuentes dietéticas de vitamina D

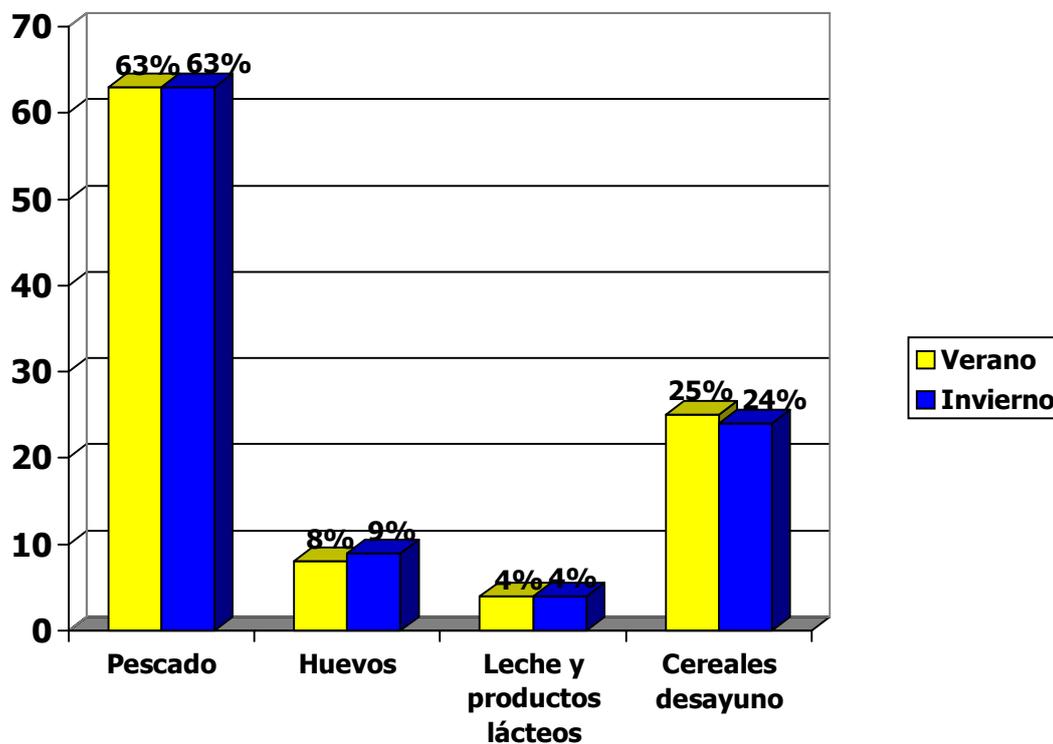


Tabla 4.26. Consumo por grupos de alimentos (g/día)

	Media (DS)	Mínimo	P10	P50	P90	Máximo
Cereales y derivados	189,1 (83,2)	73,0	96,1	180,5	297,1	483,3
Leche y productos lácteos	376,8 (174,7)	20,0	186,0	358,3	590,5	845,0
Huevos	26,3 (25,0)	1,7	3,3	20,0	52,8	115,0
Azúcares	7,7 (7,8)	0,3	1,6	4,3	14,3	37,3
Aceites y grasas	22,8 (8,9)	8,3	12,1	23,3	34,3	50,6
Verduras y hortalizas	180,0 (102,6)	54,7	75,4	152,5	342,6	464,1
Leguminosas	33,4 (16,3)	16,7	18,3	33,3	51,7	90,0
Frutas	204,8 (137,3)	3,3	84,0	182,3	334,7	606,3
Carnes y productos cárnicos	177,5 (103,7)	16,7	59,6	177,6	287,3	440,3
Pescado	64,6 (42,2)	6,7	16,7	55,0	128,0	146,7
Bebidas no alcohólicas	226,5 (136,5)	6,7	63,3	201,3	422,3	506,7
Varios	103,7 (76,6)	0,7	20,7	95,0	166,8	367,0
Precocinados	103,5 (66,3)	1,8	29,1	102,8	169,6	325,0

Se evaluó la influencia o la relación de las distintas variables que pueden influir en las concentraciones séricas de la 25-OHD en verano e invierno (Tablas 4.27-4.29).

Tabla 4.27. Concentraciones de S-25-OHD (nmol/l) según los hábitos de exposición solar en verano

Se ponen al sol en los meses soledados	Evitan	A veces	Disfrutan	p¹
P50	51,86	62,67	63,99	0,37

¹Test Kruskal-Wallis

Tabla 4.28. Influencia de distintas variables en las concentraciones de S-25-OHD (nmol/l). Verano

Variables	≤50	>50	p¹
Dosímetro (J/m²)	1657,4	1497,2	0,65
Tiempo al aire libre (horas/día)	3,9	4,8	0,14
IMC (kg/m²)	19,8	19,8	0,97
% grasa	24,7	24,1	0,78
PTH (pmol/l)	2,69	2,51	0,59
Ingesta vitamina D (µg/día)	3,68	4,89	0,44
Ingesta Ca (mg/día)	1375	1403	0,90

¹ANOVA

Tabla 4.29. Influencia de distintas variables en las concentraciones de S-25-OHD (nmol/l). Invierno

Variables	≤50	>50	p¹
IMC (kg/m²)	19,6	20,4	0,34
% grasa	22,6	23,6	0,61
PTH (pmol/l)	2,35	2,29	0,84
Calcio sérico (mmol/l)	2,62	2,73	0,13
Fosfato sérico (mmol/l)	1,37	1,34	0,66
Ingesta vitamina D (µg/día)	4,74	4,79	0,97
Ingesta Ca (mg/día)	1182	1332	0,47

¹ANOVA

Resultados adolescentes

En la tabla 4.30 se estudia la influencia del consumo de medicamentos en las concentraciones séricas de la 25-OHD. Hay que destacar que aunque estadísticamente no tiene mucho sentido exponer estas relaciones, debido a la gran diferencia en los tamaños muestrales, nutricional y farmacológicamente sí son interesantes.

Tabla 4.30. Influencia del consumo de medicamentos sobre las concentraciones séricas de la 25-OHD (nmol/l)

	Verano			Invierno		
	n	P50	p ¹	n	P50	p ¹
Consume medicamentos regularmente						
Sí	9	58,36		9	45,61	
No	37	62,46	0,33	31	45,46	0,46
Corticoides						
Sí	2	51,27		1	36,41	
No	44	62,57	0,23	39	45,50	0,27

¹Suma de rangos de Wilcoxon

También se estudió la relación existente entre sí de distintas variables: la relación entre el calcio y los fosfatos con la PTH (Tabla 4.31), la relación entre la ingesta de calcio y las concentraciones séricas del mismo (Tabla 4.32) y la relación entre la actividad física y las fracturas óseas (Tabla 4.33).

Tabla 4.31. Relación entre la PTH (pmol/l) y el calcio (mmol/l) y los fosfatos (mmol/l) séricos (Invierno)

	Pendiente	R ²	p ¹
PTH-Calcio	-2,75958	0,3947	<0,0001
PTH-Fosfatos	0,54849	0,0133	0,48

¹Regresión lineal

Tabla 4.32. Relación entre la ingesta de calcio (mg/día) y el calcio sérico (mmol/l) (Invierno)

	Pendiente	R²	p¹
Calcio-Calcio sérico	-0,00001136	0,0011	0,84

¹Regresión lineal

Tabla 4.33. Relación de la actividad física con las fracturas óseas. Verano [n (%)]

Factor Actividad física	No	Sí	p¹
<1,64	19 (79)	5 (21)	0,67
≥1,64	17 (74)	6 (26)	

¹Test de la χ^2

Resultados mujeres de edad avanzada

Seguidamente se presentan los resultados de las españolas de edad avanzada procedentes del "Estudio de los Cinco Países". Se exponen los resultados del estudio antropométrico, estado de salud y consumo de medicamentos, actividad física, exposición solar, bioquímica y estudio dietético.

En el estudio antropométrico se determinaron la altura, peso, IMC y el porcentaje de grasa corporal (Tabla 4.34). Se evaluaron los cambios producidos desde la visita de verano a la de invierno (Tabla 4.35).

Tabla 4.34. Antropometría

	Verano	Invierno
Altura (cm)		
media (DS)	154,6 (5,9)	153,5 (6,2)
mínimo; máximo	143,0; 168,0	143,0; 168,0
Peso (kg)		
media (DS)	71,0 (13,0)	70,7 (12,6)
mínimo; máximo	34,0; 98,0	36,5; 98,0
IMC (kg/m²)		
media (DS)	29,7 (5,0)	30,0 (5,1)
mínimo; máximo	15,7; 45,0	17,1; 45,5
Grasa corporal (%)		
media (DS)	41,6 (4,6)	39,9 (7,3)
mínimo; máximo	22,5; 49,5	17,3; 49,7

Tabla 4.35. Cambios en los valores antropométricos

	Verano	Invierno	Δ Media	p¹
Altura (cm)				
media	154,6	153,5	-1,1	<0,0001
Peso (kg)				
media	70,8	70,7	-0,1	0,75
IMC (kg/m²)				
media	29,6	30,0	0,4	0,03
Grasa corporal (%)				
media	41,5	39,9	-1,6	0,20

¹ Test "t" de Student pareada

Para la valoración del estado subjetivo de salud se utilizaron las respuestas a una serie de preguntas que no tenían en cuenta ningún parámetro bioquímico o clínico (Tablas 4.36 y 4.37). Junto con estas preguntas también se recabó información sobre la salud ósea (Tabla 4.38) y la función motora (Tablas 4.39 y 4.40).

Tabla 4.36. Estado subjetivo de salud

	Verano n (%)	Invierno n (%)
Estado de salud		
Muy bueno	6 (11)	5 (10)
Bueno	21 (40)	16 (32)
Razonable	18 (34)	24 (48)
Malo	6 (11)	4 (8)
Muy malo	2 (4)	1 (2)
Estado de salud comparado con gente de su edad		
Mucho mejor	5 (9)	6 (12)
Algo mejor	15 (28)	16 (32)
Más o menos igual	26 (49)	24 (48)
Algo peor	6 (11)	3 (6)
Mucho peor	1 (2)	1 (2)
Salud deteriorada en el último año	4 (8)	-
Salud deteriorada desde la última visita	-	5 (10)

Tabla 4.37. Cambios en el estado subjetivo de salud

	Verano	Invierno	p¹
Estado de salud			
P50	2	3*	0,39
Estado de salud comparado con gente de su edad			
P50	3	3	0,57

¹ Test de rangos signados de Wilcoxon

2= "Buena"

3* = "Razonable"

3= "Más o menos igual"

Resultados mujeres de edad avanzada

Tabla 4.38. Salud ósea

	n (%)
Ha sufrido alguna fractura ósea a lo largo de su vida n=53	14 (26)
Ha sufrido alguna fractura ósea desde el verano n=50	0 (0)

Tabla 4.39. Función motora

	Verano n (%)	Invierno n (%)
Andar 400 m sin descansar		
Sí, sin dificultad	33 (62)	36 (72)
Sí, con alguna dificultad	10 (19)	5 (10)
Sí, con mucha dificultad	2 (4)	4 (8)
No	8 (15)	5 (10)
Subir escaleras (un piso) sin descansar		
Sí, sin dificultad	28 (53)	32 (64)
Sí, con alguna dificultad	9 (17)	8 (16)
Sí, con mucha dificultad	10 (19)	5 (10)
No	6 (11)	5 (10)
Llevar 5 kg		
Sí, sin dificultad	22 (42)	20 (40)
Sí, con alguna dificultad	10 (19)	7 (14)
Sí, con mucha dificultad	1 (2)	8 (16)
No	20 (38)	15 (30)

Tabla 4.40. Cambios en la función motora

	Verano	Invierno	p ¹
Andar 400 m sin descansar			
P50	1	1	0,82
Subir escaleras (un piso) sin descansar			
P50	1	1	0,52
Llevar 5 kg			
P50	2	2	0,74

¹ Test de rangos signados de Wilcoxon

1= "Sí, sin dificultad"

2= "Sí, con alguna dificultad"

También se recogió información sobre las enfermedades que padecían o habían padecido (Tabla 4.41), el consumo habitual de medicamentos, el consumo de los principales grupos de medicamentos que pueden interaccionar con la absorción y el metabolismo de la vitamina D y el uso de suplementos de vitamina D y calcio (Tabla 4.42).

Tabla 4.41. Enfermedades

	Ahora/en tratamiento	En el pasado
	n (%)	n (%)
Deficiencia en vitamina D	0 (0)	0 (0)
Raquitismo u osteomalacia	0 (0)	0 (0)
Osteoporosis	11 (21)	0 (0)
Enfermedad crónica del hígado	1 (2)	1 (2)
Enfermedad renal crónica	0 (0)	0 (0)
Cáncer	4 (8)	3 (6)
Enfermedad cardíaca severa	5 (9)	1 (2)
Reumatismo (no osteoartritis)	4 (8)	2 (4)
Asma	3 (6)	0 (0)
Epilepsia	2 (4)	0 (0)
Tuberculosis	0 (0)	1 (2)
Hiper o hipotiroidismo	4 (8)	2 (4)
Hiper o hipoparatiroidismo	0 (0)	0 (0)
Síndrome de malabsorción	0 (0)	0 (0)
Enfermedad de Paget	0 (0)	0 (0)
Osteogenesis imperfecta	0 (0)	0 (0)
Resección gástrica	4 (8)	0 (0)
Diabetes	3 (6)	1 (2)
Otras enfermedades	29 (55)	1 (2)

Resultados mujeres de edad avanzada

Tabla 4.42. Consumo de medicamentos y suplementos

	Verano n (%)	Invierno n (%)
Consume medicamentos regularmente	51 (96)	46 (92)
Metabolitos activos de la vitamina D (25-OHD y 1,25-(OH)₂D)	3 (6)	1 (2)
Difosfonatos (bisfosfonatos)	5 (9)	3 (6)
Calcitonina	3 (6)	1 (2)
Corticoides	1 (2)	2 (4)
Anticoagulantes	13 (25)	11 (22)
Anticonvulsivos	17 (32)	17 (34)
Tiazidas diuréticas	7 (13)	10 (20)
Sales de aluminio	3 (6)	2 (4)
Fluoruros	0 (0)	0 (0)
Hormonas	- (-)	7 (14)
Insulinas	- (-)	2 (4)
Suplementos		
Vitamina D	6 (11)	8 (16)
Calcio	6 (11)	7 (14)
Se ha sometido alguna vez a terapia hormonal	- (-)	3 (6)

Para determinar la actividad física realizada por las mujeres de edad avanzada también se recurrió al cuestionario Hay. Esta actividad fue expresada en forma de factor de actividad física (Tablas 4.43 y 4.44). Posteriormente, se relacionó la actividad física con el IMC (kg/m²) (Tabla 4.45).

Tabla 4.43. Actividad física

	Verano	Invierno
Factor actividad física		
media (DS)	1,65 (0,16)	1,65 (0,16)
mínimo; máximo	1,28; 2,13	1,26; 2,25
Tipo de actividad	n (%)	n (%)
Alta	5 (9,6)	5 (10,2)
Media	21 (40,4)	19 (38,8)
Ligera	26 (50,0)	25 (51,0)

Tabla 4.44. Cambios en la actividad física

	Verano	Invierno	Δ Media	p¹
Factor actividad física				
media	1,66	1,64	-0,02	0,42

¹Test "t" de Student pareada

Tabla 4.45. IMC (kg/m²) según la actividad física

	Ligera (<1,64)	Media (1,64≤x≤1,82)	Alta (>1,82)	p¹
Verano	31,3	27,9	28,7	0,06
Invierno	30,7	29,3	28,0	0,46

¹ANOVA

En el caso de las mujeres de edad avanzada se tuvo en cuenta el consumo de tabaco (actual y pasado).

Tabla 4.46. Hábitos tabáquicos

	Verano n (%)	Invierno n (%)
Consumo ≥ 100 cigarrillos en lo que lleva de vida	3 (6)	-
Fuma actualmente	0 (0)	-
Ha cambiado sus hábitos tabáquicos desde la última visita	-	0 (0)

Resultados mujeres de edad avanzada

Para determinar la exposición solar a la que las participantes estuvieron expuestas se analizaron las medidas tomadas por los dosímetros, el tiempo medio (horas/día) que pasaron al aire libre (Tabla 4.47) así como la relación entre ambas variables (Tabla 4.48). Además, se estudiaron los hábitos conductuales referentes a la exposición solar (Tabla 4.49).

Tabla 4.47. Exposición solar en verano

	media (DS) mínimo; máximo
Dosímetro (J/m²)	741 (624) 42, 3008
Tiempo (horas/día) al aire libre (6:00-20:00 horas)	3,4 (1,9) 0,1; 9,6

Tabla 4.48. Relación entre el valor del dosímetro (J/m²) y el tiempo (horas/día) que pasaron al aire libre entre las 6:00 y las 20:00 horas durante el verano

	pendiente	R²	p¹
Dosímetro-Tiempo al aire libre	0,00189	0,3809	<0,0001

¹ Regresión lineal

Tabla 4.49. Hábitos de exposición solar en verano

	n (%)
Frecuencia con la que salen al exterior en los meses de sol*	
Menos de 1 vez/semana	7 (13)
1-2 veces/semana	6 (11)
Más de 2 veces/semana	3 (6)
Todos los días	37 (70)
Cuando están fuera de casa en verano ¿se ponen al sol?	
Intentan evitar directamente el sol	30 (57)
A veces se ponen al sol	17 (32)
Les gusta estar frecuentemente al sol para ponerse morenas	6 (11)
Vestimenta durante los meses soleados	
Manga larga y pantalones o medias largas**	
1	0 (0)
2	1 (2)
3	34 (64)
4	18 (34)
Manga corta y falda/pantalones largos**	
1	4 (8)
2	34(64)
3	15 (28)
4	0 (0)
Manga corta y falda/pantalones cortos**	
1	48 (91)
2	4 (8)
3	0 (0)
4	1 (2)
Traje de baño o ropas veraniegas ligeras**	
1	1 (2)
2	14 (26)
3	4 (8)
4	34 (64)
Fotoprotector solar	
Factor	18 (36)
≤20	9 (50)
21-40	1 (6)
>40	3 (17)
No lo saben	5 (28)
Utilizan lámparas de rayos UVA	
Sí	0 (0)
No	53 (100)

*Durante las horas de más sol.

**Prioridad del 1 ("más frecuente") al 4 ("menos frecuente").

Resultados mujeres de edad avanzada

Se analizaron las concentraciones séricas de la 25-hidroxivitamina D, PTH, calcio y fosfatos, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 4.50. Parámetros bioquímicos

	Verano	Invierno
25-OHD (nmol/l)		
media (DS)	40,32 (20,39)	30,08 (17,39)
mínimo; máximo	10,66; 109,11	8,67; 72,16
PTH (pmol/l)		
media (DS)	4,09 (1,31)	4,10 (1,90)
mínimo; máximo	0,91; 6,87	1,79; 9,84
Calcio (mmol/l)		
media (DS)	- (-)	2,47 (0,12)
mínimo; máximo	-; -	2,09; 2,76
Fosfato (mmol/l)		
media (DS)	- (-)	1,09 (0,14)
mínimo; máximo	-; -	0,79; 1,39

Al calcular la media, desviación estándar, máximo, mínimo y percentiles (análisis paramétrico) de las concentraciones séricas de vitamina D (S-25-OHD) de las mujeres de edad avanzada, se han eliminado algunos valores atípicos -sorprendentemente elevados- (una participante en verano y dos en invierno). Posteriormente, al realizar las asociaciones con otras variables no ha sido necesario eliminar estos valores atípicos ya que se ha realizado el test de rangos signados de Wilcoxon (análisis no paramétrico).

Tabla 4.51. Cambios en los parámetros bioquímicos

	Verano	Invierno	p¹
25-OHD (nmol/l)			
P50	37,35	22,75	<0,0001
PTH (pmol/l)			
P50	3,93	3,61	0,87

¹ Test de rangos signados de Wilcoxon

Se analizó el estatus de vitamina D de la población diferenciando entre deficiencia e insuficiencia en vitamina D (Tabla 4.52). También se analizó el cambio intrapersona sufrido en las concentraciones séricas de la 25-OHD de una visita y otra (Tabla 4.53).

Tabla 4.52. Distribución de la población según su estatus nutricional de vitamina D*[n (%)]

Verano		Invierno	
≤25 nmol/l	≤50 nmol/l	≤25 nmol/l	≤50 nmol/l
13 (28)	37 (79)	26 (54)	39 (81)

*Las concentraciones séricas de 25-OHD ≤25 nmol/l expresan un estatus deficiente y las concentraciones ≤50 nmol/l expresan un estatus nutricional insuficiente en vitamina D.

Tabla 4.53. Cambios en las concentraciones séricas de la 25-OHD (nmol/l) [n (%)]

Verano	Invierno			Total	p ¹
	≤25	25,1-50	>50		
≤25	12 (25,0)	0 (0,0)	1 (2,1)	13 (27,1)	<0,001
25,1-50	14 (29,2)	8 (16,7)	2 (4,2)	24 (50,0)	
>50	0 (0,0)	5 (10,4)	6 (12,5)	11 (22,9)	
Total	26 (54,2)	13 (27,1)	9 (18,8)	48 (100,0)	

¹Test de McNemar

A partir del CFCA se determinaron las ingestas dietéticas de calcio y vitamina D (Tabla 4.54 y 4.55), así como los principales grupos de alimentos fuentes dietéticas de esta vitamina (Gráfico 4.2). También se recogió información sobre el consumo de alimentos (registro de tres días) (Tabla 4.56).

Tabla 4.54. Ingestas dietéticas

	Verano	Invierno
Vitamina D (µg/día)		
media (DS)	5,17 (4,84)	4,70 (4,72)
mínimo; máximo	0,09; 28,03	0,19; 21,04
Calcio (mg/día)		
media (DS)	1377 (681)	1073 (481)
mínimo; máximo	493; 3583	367; 2690

Tabla 4.55. Cambios en las ingestas dietéticas de vitamina D y calcio

	Verano	Invierno	p ¹
Vitamina D (µg/día)			
P50	4,39	2,45	0,90
Calcio (mg/día)			
P50	1251	1053	0,002

¹Test de rangos signados de Wilcoxon

Resultados mujeres de edad avanzada

Gráfico 4.2. Principales fuentes dietéticas de vitamina D

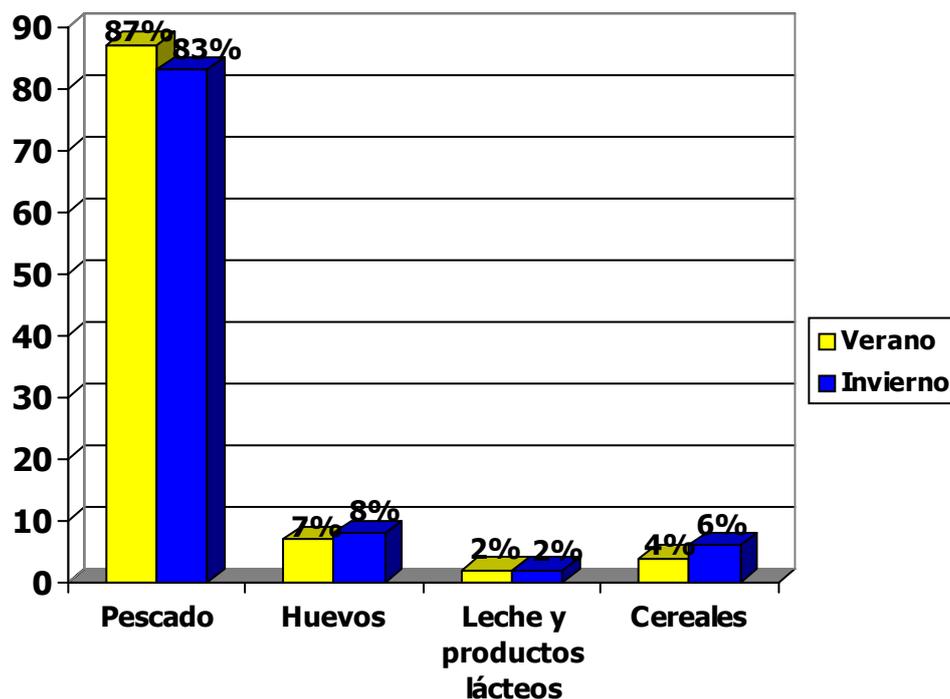


Tabla 4.56. Consumo por grupos de alimentos (g/día)

	Media (DS)	Mínimo	P10	P50	P90	Máximo
Cereales y derivados	146,1 (97,8)	40,0	60,7	123,5	249,7	566,7
Leche y productos lácteos	402,6 (166,0)	56,3	200,0	381,6	566,7	846,6
Huevos	32,0 (21,7)	3,3	5,8	23,4	67,0	88,3
Azúcares	18,3 (14,2)	3,0	4,3	17,0	40,2	62,0
Aceites y grasas	22,1 (12,9)	4,0	9,6	20,2	36,9	79,0
Verduras y hortalizas	266,6 (132,1)	40,0	125,4	264,7	406,8	669,3
Leguminosas	25,0 (12,2)	3,8	10,0	26,7	33,3	50,0
Frutas	418,0 (281,6)	67,4	106,7	350,0	778,3	1460,0
Carnes y productos cárnicos	107,6 (52,0)	13,3	40,2	101,2	179,2	205,7
Pescado	104,5 (59,6)	8,3	32,3	91,7	195,8	266,7
Bebidas alcohólicas	66,7 (45,0)	5,0	16,2	63,4	119,7	190,0
Bebidas no alcohólicas	172,2 (122,3)	30,0	63,4	138,4	296,7	500,0
Varios	56,9 (69,5)	2,3	8,2	40,0	92,5	373,3
Precocinados	31,7 (27,3)	1,8	1,8	29,4	66,4	97,4

Se estableció la relación de las distintas variables que pueden influir en las concentraciones séricas de la 25-OHD tanto en verano como en invierno (Tablas 4.57-4.60).

Tabla 4.57. Concentraciones de S-25-OHD (nmol/l) según los hábitos de exposición solar en verano

Están fuera de casa en los meses de sol	Todos los días	Algunos días	p¹
P50	38,46	33,18	0,52

¹Suma de rangos de Wilcoxon

Tabla 4.58. Concentraciones de S-25-OHD (nmol/l) según la actitud ante la exposición solar en verano

Se ponen al sol en los meses soleados	Evitan	A veces	Disfrutan	p¹
P50	37,58	35,71	51,64	0,22

¹Test Kruskal-Wallis

Tabla 4.59. Influencia de distintas variables en las concentraciones de S-25-OHD (nmol/l). Verano

Variables	≤ 25	25,1-50	>50	p¹
Dosímetro (J/m²)	378,6 ^a	815,1 ^{ab}	1130,7 ^b	0,01
Tiempo al aire libre (horas/día)	2,6 ^a	3,8 ^{ab}	4,2 ^b	0,09
IMC (kg/m²)	30,2	30,3	28,4	0,52
% grasa	43,3	41,6	41,3	0,39
PTH (pmol/l)	5,18 ^a	3,95 ^b	3,11 ^c	0,0001
Ingesta vitamina D (µg/día)	4,89	5,92	3,88	0,50
Ingesta Ca (mg/día)	1206	1387	1558	0,46

¹ANOVA

El tratamiento estadístico aplicado al conjunto de variables que pueden influir en los valores séricos de la 25-OHD ha sido un análisis de la varianza (ANOVA). Posteriormente, los grupos de datos que presentaron diferencias significativas en el ANOVA se compararon dos a dos mediante el test de Duncan (cuando dos medias no tienen la misma letra en el superíndice, indica que son significativamente diferentes para un nivel de confianza igual o superior al 95%).

Resultados mujeres de edad avanzada

Tabla 4.60. Influencia de distintas variables en las concentraciones de S-25-OHD (nmol/l). Invierno

Variables	≤ 25	25,1-50	>50	p¹
IMC (kg/m²)	30,3	30,3	28,9	0,73
% grasa	41,0	37,5	40,7	0,41
PTH (pmol/l)	4,77 ^a	3,50 ^{ab}	3,24 ^b	0,03
Calcio sérico (mmol/l)	2,44	2,49	2,51	0,18
Fosfato sérico (mmol/l)	1,10	1,09	1,07	0,91
Ingesta vitamina D (μg/día)	4,42	5,32	4,64	0,86
Ingesta Ca (mg/día)	1060	1013	1175	0,71

¹ANOVA

En la siguiente tabla se estudia la influencia del consumo de medicamentos (Tabla 4.61) y suplementos (Tabla 4.62) en las concentraciones séricas de la 25-OHD. Hay que destacar que aunque estadísticamente no tiene mucho sentido exponer estas relaciones, debido a la gran diferencia en los tamaños muestrales, nutricional y farmacológicamente sí son interesantes.

Tabla 4.61. Influencia del consumo de medicamentos sobre las concentraciones séricas de la 25-OHD (nmol/l)

	Verano			Invierno		
	n	P50	p ¹	n	P50	p ¹
Consumo medicamentos regularmente						
Sí	46	37,35		46	23,60	
No	2	37,78	0,86	4	24,54	0,51
Metabolitos activos de la vitamina D (25-OHD y 1,25-(OH)₂D)						
Sí	2	426,00		1	614,60	
No	46	36,25	0,02	49	22,95	0,10
Difosfonatos (bisfosfonatos)						
Sí	4	82,17		3	59,49	
No	44	35,77	0,01	47	22,55	0,03
Calcitonina						
Sí	2	38,08		1	41,61	
No	46	37,35	0,90	49	22,95	0,41
Corticoides						
Sí	1	40,26		2	20,18	
No	47	36,60	0,77	48	23,60	0,39
Anticoagulantes						
Sí	11	34,44		11	22,45	
No	37	38,09	0,85	39	26,47	0,32
Anticonvulsivos						
Sí	17	37,71		17	30,12	
No	36	37,00	0,47	33	21,41	0,16
Tiazidas diuréticas						
Sí	7	35,63		10	28,85	
No	41	38,82	0,58	40	23,60	0,74
Sales de aluminio						
Sí	2	27,04		2	28,52	
No	46	38,46	0,30	48	22,75	0,64

¹Suma de rangos de Wilcoxon

Resultados mujeres de edad avanzada

Tabla 4.62. Influencia del consumo de suplementos de vitamina D sobre las concentraciones séricas de la 25-OHD (nmol/l)

	Verano				Invierno			
	n	Media	Dif. media	p ¹	n	Media	Dif. media	p ¹
Suplementos vitamina D								
Sí	5	69,64			7	55,00		
No	42	36,83	-32,81	0,0003	41	25,82	-29,18	<0,001

¹Test "t" de Student para dos muestras

También se estudió la relación existente entre sí de distintas variables: la relación entre el calcio y los fosfatos con la PTH (Tabla 4.63), la relación entre la ingesta de calcio y las concentraciones séricas del mismo (Tabla 4.64) y, por último, la relación entre la actividad física y las fracturas óseas (Tabla 4.65).

Tabla 4.63. Relación entre la PTH (pmol/l) y el calcio (mmol/l) y los fosfatos (mmol/l) séricos (invierno)

	Pendiente	R ²	p ¹
PTH-Calcio	-1,099950	0,0049	0,63
PTH-Fosfatos	-1,72372	0,0161	0,38

¹Regresión lineal

Tabla 4.64. Relación entre la ingesta de calcio (mg/día) y el calcio sérico (mmol/l) (invierno)

	Pendiente	R ²	p ¹
Calcio-Calcio sérico	0,00003945	0,0248	0,28

¹Regresión lineal

Tabla 4.65. Relación de la actividad física con las fracturas óseas. Verano [n (%)]

Factor Actividad física	No	Sí	p ¹
<1,64	16 (62)	10 (38)	0,06
≥1,64	22 (85)	4 (15)	

¹Test de la χ^2

Resultados adolescentes y mujeres de edad

Tras estudiar a los dos grupos de edad por separado, se analizaron las diferencias existentes entre ellos, haciendo especial hincapié en las principales variables relacionadas con el estatus nutricional de vitamina D (Tablas 4.66 y 4.67).

Tabla 4.66. Asociación entre adolescentes y mujeres de edad

Variables	Adolescentes	Mujeres de edad	Δ Media	p ¹
	Media	Media		
Dosímetro (J/m²)				
Verano	1519	740	779	<0,0001
Tiempo (horas/día) al aire libre				
Verano	4,7	3,4	1,3	0,0004
25-OHD (nmol/l)				
Verano	61,55	40,32	21,23	<0,0001
Invierno	45,81	30,08	15,73	<0,0001
Diferencia	-15,01	-10,92	-4,09	0,12
PTH (pmol/l)				
Verano	2,54	4,09	-1,56	<0,0001
Invierno	2,33	4,10	-1,77	<0,0001
Diferencia	-0,24	0,11	-0,35	0,17
Ingesta vitamina D (µg/día)				
Verano	4,68	5,17	-0,49	0,60
Invierno	4,65	4,70	-0,05	0,96
Ingesta Ca (mg/día)				
Verano	1398	1377	21	0,87
Invierno	1219	1073	146	0,21

¹Test "t" de Student para dos muestras

Tabla 4.67. Actitud ante la exposición solar en verano [n (%)]

	Evitan el sol	A veces se ponen al sol	Se ponen frecuentemente al sol	p ¹
Adolescentes	5 (11)	23 (49)	19 (40)	<0,0001
Mujeres de edad	30 (57)	17 (32)	6 (11)	

¹Test de la χ^2

Resultados "Estudio de los Cinco Países"

A continuación se exponen los resultados más relevantes del "Estudio de los Cinco Países", estudio realizado a mujeres adolescentes y de edad avanzada procedentes de cinco países europeos (Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia) (Tabla 4.68)

Tabla 4.68. Descripción de la muestra (n)

	Adolescentes		Mujeres de edad	
	Verano	Invierno	Verano	Invierno
Dinamarca	54	54	54	53
España	47	42	53	50
Finlandia	53	54	56	54
Irlanda	17	19	40	41
Polonia	58	58	61	59
Total	229	227	264	257

En las siguientes tablas se estudia el estatus nutricional de vitamina D. En la tabla 4.69 se recogen los distintos estatus (S-25-OHD) según el país, grupo poblacional y estación del año (verano 2002 e invierno 2003) mientras que en la tabla 4.70 se analiza la evolución de las concentraciones de la S-25-OHD desde el verano al invierno. En la tabla 4.71 se relacionan las concentraciones de la S-25-OHD (datos procedentes de la visita de invierno) con los grados de latitud.

Tabla 4.69. Concentraciones séricas de la 25-OHD (nmol/l)

	Dinamarca	España	Finlandia	Irlanda	Polonia	Total
Adolescentes						
Verano						
media (DS)	60,5 (10,7)	61,6 (12,9)	60,3 (13,5)	66,2 (14,9)	61,9 (13,0)	61,4 (12,7)
mínimo; máximo	40,2; 89,0	36,5; 92,7	38,6; 103,2	36,9; 105,8	35,4; 98,4	35,4; 105,8
Invierno						
media (DS)	33,5 (16,3)	45,8 (9,3)	36,5 (10,9)	31,9 (10,6)	33,7 (11,5)	36,4 (13,1)
mínimo; máximo	13,7; 100,9	23,9; 65,1	15,5; 61,6	18,7; 57,8	13,8; 70,3	13,7; 100,9
Mujeres de edad						
Verano						
media (DS)	66,2 (18,1)	40,3 (20,4)	55,6 (13,8)	59,7 (20,0)	52,1 (17,3)	54,9 (19,7)
mínimo; máximo	34,5; 103,0	10,7; 109,1	25,7; 86,6	24,9; 120,3	15,7; 99,8	10,7; 120,2
Invierno						
media (DS)	48,7 (21,1)	30,1 (17,4)	48,3 (17,4)	42,3 (21,4)	38,1 (17,2)	41,6 (19,9)
mínimo; máximo	10,2; 102,1	8,7; 72,2	20,3; 90,0	12,8; 124,4	7,3; 76,8	7,3; 124,4

Tabla 4.70. Relación entre las concentraciones séricas de la 25-OHD (nmol/l) en verano y en invierno*

	Dinamarca	España	Finlandia	Irlanda	Polonia	Total
Adolescentes						
Verano vs Invierno	rho=0,61 p<0,0001	rho=0,72 p<0,0001	rho=0,56 p<0,0001	rho=0,36 p=0,17	rho=0,60 p<0,0001	rho=0,053 p<0,0001
Mujeres de edad						
Verano vs Invierno	rho=0,80 p<0,0001	rho=0,44 p=0,002	rho=0,81 p<0,0001	rho=0,77 p<0,0001	rho=0,65 p<0,0001	rho=0,36 p<0,0001

*Coeficiente de correlación de Pearson

Tabla 4.71. Relación entre la latitud y las concentraciones séricas de la 25-OHD (nmol/l) (invierno)*

	Dinamarca	España	Finlandia	Irlanda	Polonia	Total
Adolescentes						
Latitud	55,4°	40,2°	60,1°	51,9°	52,1°	
media (DS)	33,5 (16,3)	45,8 (9,3)	36,5 (10,9)	31,9 (10,6)	33,7 (11,5)	36,4 (13,1)
mínimo;máximo	13,7; 100,9	23,9; 65,1	15,5; 61,6	18,7; 57,8	13,8; 70,3	13,7; 100,9
*Test regresión lineal p=0,001						
Mujeres de edad						
Latitud	55,4°	40,5°-43,1°	60,1°	51,9°	52,1°	
media (DS)	48,7 (21,1)	30,1 (17,4)	48,3 (17,4)	42,3 (21,4)	38,1 (17,2)	41,6 (19,9)
mínimo;máximo	10,2; 102,1	8,7; 72,2	20,3; 90,0	12,8; 124,4	7,3; 76,8	7,3; 124,4
*Test regresión lineal p<0,001						

Para determinar la exposición solar a la que las participantes estuvieron expuestas en el verano, se tuvo en cuenta el tiempo medio (horas/día) que pasaron al aire libre (Tabla 4.72) así como el nivel de exposición solar (valores del dosímetro). Además se relacionó la exposición solar individual con el tiempo que pasaron al aire libre (Tabla 4.73) y con los hábitos de exposición (Tablas 4.74 y 4.75).

Resultados "Estudio de los Cinco Países"

Tabla 4.72. Tiempo medio (horas/día) que pasaron al aire libre entre las 6:00 y las 20:00 horas en verano

País	Adolescentes	Mujeres de edad
Todos los países	4,1	3,8
Dinamarca	4,3	4,8
España	4,7	3,4
Finlandia	3,3	3,5
Irlanda	4,2	3,3
Polonia	4,2	4,0

Tabla 4.73. Relación entre la exposición solar individual (J/m^2) y el tiempo medio (horas/día) que pasaron al aire libre*

	Dinamarca	España	Finlandia	Irlanda	Polonia
Adolescentes	rho=0,73 p<0,0001	rho=0,17 p=0,30	rho=0,39 p=0,007	rho=0,53 p=0,03	rho=0,46 p<0,0001
Mujeres de edad	rho=0,41 p=0,016	rho=0,62 p<0,0001	rho=0,41 p=0,002	rho=0,32 p=0,06	rho=0,39 p=0,002

*Coeficiente de correlación de Pearson

Tabla 4.74. Concentraciones de S-25-OHD (nmol/l) según los hábitos de exposición solar en los cinco países durante el verano

Están fuera de casa en los meses de sol	Algunos días	Todos los días	Diferencias
Adolescentes	59,31	61,80	n.s.
Mujeres de edad	45,10	51,35	p=0,03

Tabla 4.75. Concentraciones de S-25-OHD (nmol/l) según la actitud ante la exposición solar en los cinco países durante el verano

Se ponen al sol en los meses soleados	Evitan	A veces	Disfrutan	Diferencias
Adolescentes	55,75	61,59	62,38	n.s.
Mujeres de edad	46,32*	51,13	60,28*	p<0,02

Uno de los objetivos del proyecto OPTIFORD fue construir una base de datos con el contenido en calcio y vitamina D de los alimentos que son principal fuente de vitamina D y calcio en Europa a partir de las tablas nacionales de composición de alimentos de los países participantes. Las ingestas de vitamina D y calcio (Tablas 4.76 y 4.77) así como las principales fuentes de vitamina D (Gráficos 4.3 y 4.4) se han calculado utilizando esta base de composición de alimentos. Las ingestas de vitamina D y calcio y los porcentajes de las principales fuentes de vitamina D de la muestra española de estas tablas y gráficos no coinciden con las expuestas en los apartados anteriores ya que en esos casos se han utilizado únicamente las tablas de composición de alimentos españolas.

Tabla 4.76. Ingesta dietética de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$) y calcio ($\text{mg}/\text{día}$) en invierno de 2002

	Dinamarca	España*	Finlandia	Irlanda	Polonia
Adolescentes					
Vitamina D					
media (DS)	2,6 (1,2)	7,2 (4,2)	5,2 (2,9)	3,0 (1,6)	3,4 (1,6)
mínimo;máximo	0,3; 5,1	2,4; 19,2	1,2; 16,2	1,2; 7,5	1,0; 8,2
Calcio					
media (DS)	967 (568)	1156 (533)	1220 (485)	920 (495)	605 (371)
mínimo;máximo	181; 2646	195; 2803	424; 2676	54,4 ;2259	60 ;1895
Mujeres de edad					
Vitamina D					
media (DS)	3,7 (2,5)	8,4 (5,9)	11,1 (7,3)	5,3 (4,0)	5,5 (5,1)
mínimo;máximo	0,8; 12,3	2,4; 31,4	2,3; 31,8	1,0; 20,9	0,5; 26,0
Calcio					
media (DS)	649 (422)	1008 (393)	1072 (465)	899 (421)	373 (194)
mínimo;máximo	63; 2274	336; 2477	306; 2878	301; 2369	72; 956

*Invierno 2003

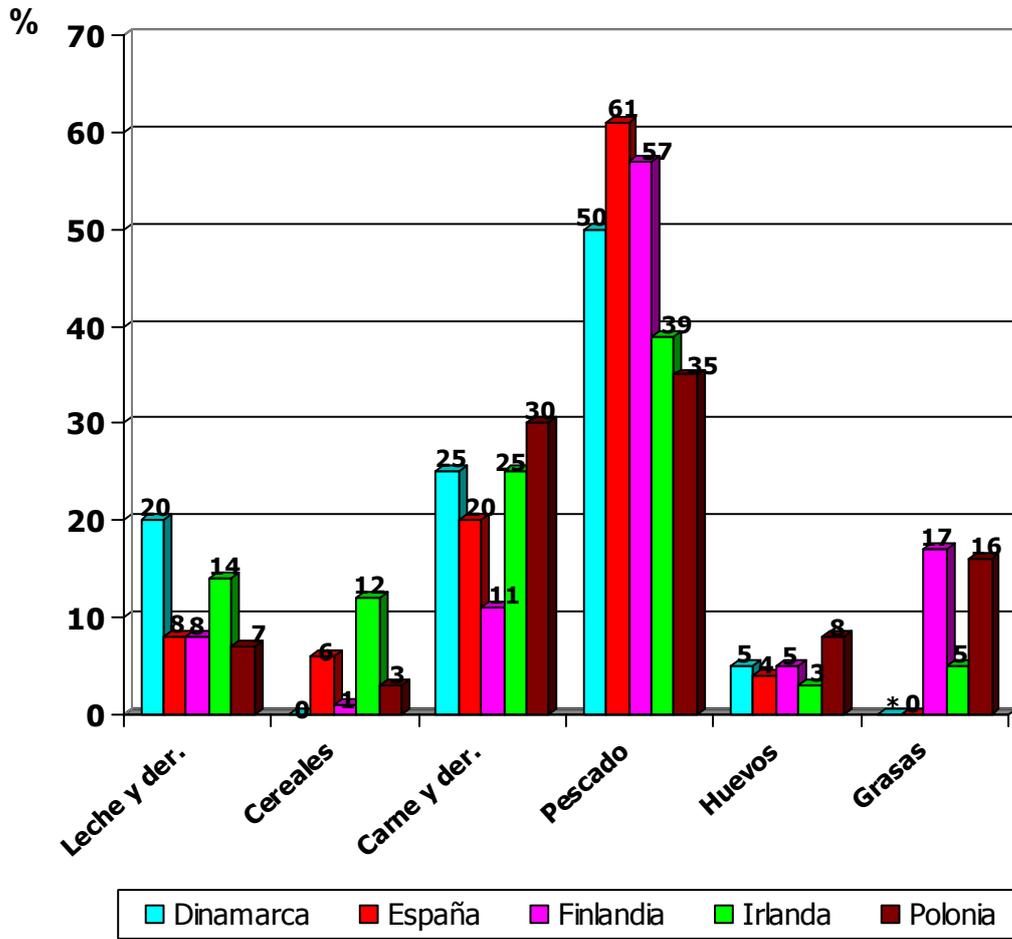
Resultados "Estudio de los Cinco Países"

Tabla 4.77. Distribución por percentiles de la ingesta dietética de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$) y calcio ($\text{mg}/\text{día}$) de los cinco países participantes en invierno de 2002

Percentil	Adolescentes					Mujeres de edad				
	D	E*	F	I	P	D	E*	F	I	P
Vitamina D										
5	1,0	2,9	1,5	1,3	1,4	1,0	3,2	2,7	1,5	1,3
10	1,2	3,2	1,9	1,4	1,6	1,1	3,4	3,3	1,6	1,6
25	1,7	3,9	3,3	2,1	2,2	1,9	4,3	5,6	2,9	2,4
50	2,4	5,8	5,0	2,4	3,1	3,4	6,4	9,5	4,0	3,6
75	3,5	10,6	6,6	3,6	3,7	4,1	10,3	14,8	6,2	6,3
90	4,5	12,2	8,6	5,3	6,0	7,4	14,1	21,6	10,6	11,3
95	4,9	15,3	10,9	5,5	6,3	8,6	19,1	25,4	13,0	15,3
Calcio										
5	343	518	638	491	186	187	556	496	370	123
10	391	593	761	583	245	231	620	596	488	153
25	525	803	858	631	367	422	711	778	618	236
50	831	1038	1092	728	524	545	980	975	824	336
75	1262	1453	1472	1164	696	847	1198	1283	1093	473
90	1799	1802	1784	1483	1067	1170	1360	1619	1461	627
95	2007	2030	2252	1596	1415	1415	1705	1852	1642	765

*Invierno 2003

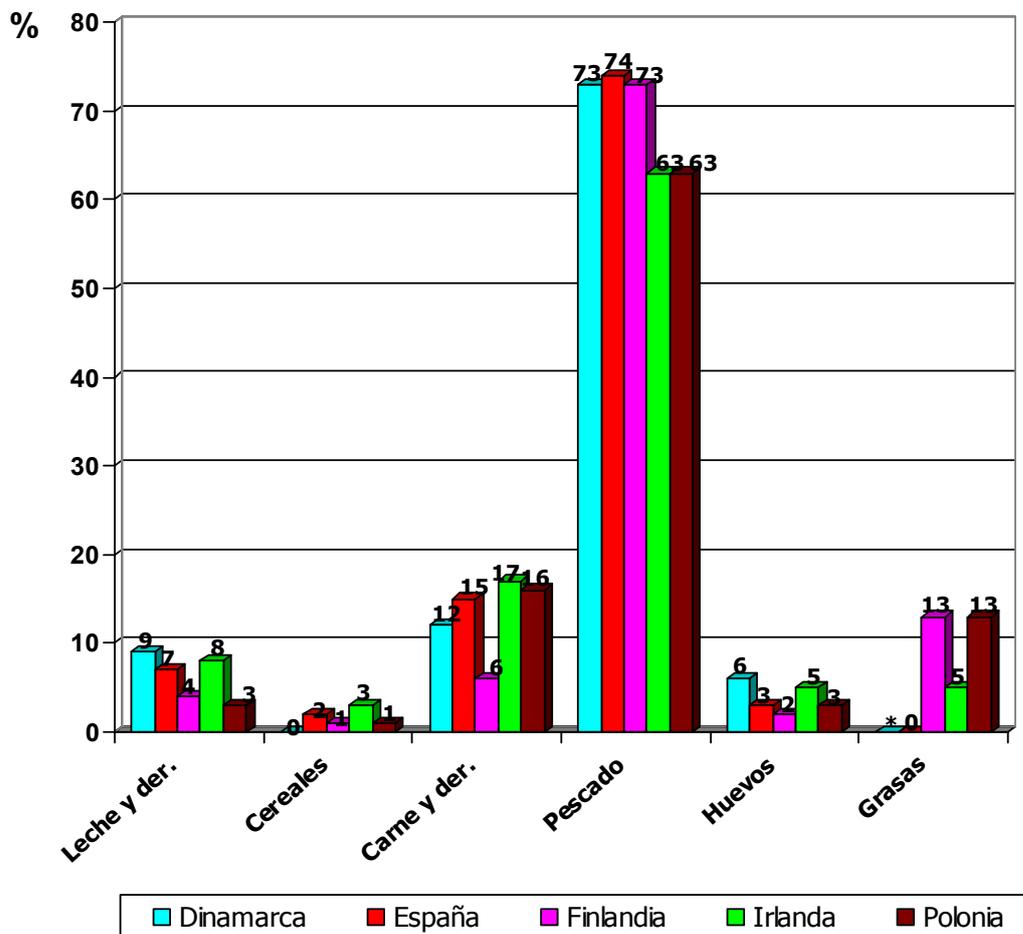
Gráfico 4.3. Principales fuentes dietéticas de vitamina D (%) en las adolescentes (invierno)



*Dinamarca no recogió información sobre el consumo de grasas

Resultados "Estudio de los Cinco Países"

Gráfico 4.4. Principales fuentes dietéticas de vitamina D (%) en las mujeres de edad avanzada (invierno)



*Dinamarca no recogió información sobre el consumo de grasas

También se recogió información sobre el consumo de suplementos de vitamina D y calcio (Tabla 4.78).

Tabla 4.78. Distribución de la población según el consumo de suplementos de vitamina D o calcio (primera visita)

	Dinamarca	España¹	Finlandia	Irlanda	Polonia
Adolescentes (n)	59	47	60	19	61
Vitamina D [n (%)]	20 (34)	1 (2)	7 (12)	3 (16)	7 (11)
Calcio [n (%)]	4 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Mujeres de edad (n)	53	53	60	43	65
Vitamina D [n (%)]	33 (62)	6 (11)	21 (35)	14 (33)	15 (23)
Calcio [n (%)]	17 (32)	6 (11)	16 (27)	7 (16)	8 (12)

¹ La primera visita para España fue en el verano de 2002 mientras que para el resto de los países fue en invierno de 2002.

5 Discusión de los resultados

A continuación se discutirán, primeramente, los resultados procedentes de la muestra española del "Estudio de los Cinco Países", parte central de esta Tesis Doctoral. Posteriormente, se compararán los resultados de la muestra española (estatus nutricional en vitamina D, hábitos alimentarios y conductuales) con los de los otros países participantes en el estudio.

5.1 Descripción de la muestra. Participación

La muestra participante fue opinática de entre voluntarias españolas, adolescentes y mujeres de edad avanzada, de cuatro centros distintos (dos colegios, una asociación parroquial y un centro cultural) pertenecientes a tres provincias (La Coruña, Guadalajara y Madrid) durante dos épocas del año (verano e invierno).

La muestra real estuvo constituida por 53 mujeres de edad avanzada, con edades comprendidas entre los 70 y 74 años (nacidas entre 1928 y 1932), siendo la edad media $72,0 \pm 1,6$ años; y por 47 mujeres adolescentes con edades comprendidas entre los 11 y 13 años (nacidas entre 1989 y 1990), siendo la edad media $12,7 \pm 0,5$ años. La edad considerada es la que tenían en junio-julio de 2002, fecha del primer contacto (Tabla 4.1).

En el invierno, la muestra real disminuyó a 50 mujeres de edad avanzada y 42 adolescentes, por imposibilidad de seguir en el estudio (cambio de residencia a otro país, hospitalización, etc.) (Tabla 4.2). Además, se registraron los datos perdidos (Tabla 4.3) según el tipo de prueba (antropometría, bioquímica, etc.), siendo las causas muy diversas: absentismo, falta de información, pérdida del dosímetro y de algún cuestionario por parte de las participantes, "sobree Exposición" del dosímetro ($>3750 \text{ J/m}^2$), imposibilidad de realizar la extracción sanguínea y por error del monitor personal OMRON al medir la bioimpedancia (las participantes tenían una postura o sujeción no estable, un porcentaje de grasa corporal superior al límite del aparato y las manos secas, lo que impedía el paso de la corriente).

5.2 Adolescentes

Antropometría y desarrollo puberal

La altura media de las adolescentes fue de $154,0 \pm 6,4$ cm en verano y $159,6 \pm 5,7$ cm en invierno y el peso medio fue de $47,0 \pm 8,5$ kg en verano y $51,3 \pm 8,6$ kg en invierno (Tabla 4.4). Si comparamos los datos de la primera visita con los de otras adolescentes europeas de la misma edad se observa que las danesas tienen 5 cm más de altura y 2 kg menos de peso ($159,2$ cm y 45 kg) (Mølgaard *et al.*, 1997) mientras que no hay diferencias de altura, aunque sí de peso, con las suizas ($155,4$ cm y 43 kg) (Bonjour *et al.*, 1991).

Discusión de los resultados

Tanto en verano como en invierno, el IMC medio ($IMC_{\text{verano}} = 19,7 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$ e $IMC_{\text{invierno}} = 20,1 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$) y el porcentaje medio de grasa corporal ($\%GC_{\text{verano}} = 24,1 \pm 5,2$ y $\%GC_{\text{invierno}} = 23,6 \pm 5,9$) (Tabla 4.4) de las adolescentes estaba dentro de los valores normales ($\%GC < 26$ para adolescentes < 15 años) (Forbes, 1996).

Las participantes de 13 años de edad de la muestra de Zaragoza del estudio AVENA, llevado a cabo en distintas regiones de España, presentaban un IMC medio ($21,76 \pm 3,64 \text{ kg/m}^2$) (Moreno *et al.*, 2005) muy similar a los obtenidos en nuestra población.

En 1998, Mølgaard y Michaelsen estudiaron a un grupo de adolescentes danesas de 12 a 14 años que presentaban un porcentaje medio de grasa corporal ligeramente inferior al de nuestra población (cercano al 22%) (Mølgaard y Michaelsen, 1998).

De forma muy significativa ($p < 0,0001$), en 6 meses, las adolescentes crecieron de media 5,2 cm y aumentaron 4,1 kg de peso; incrementando también su IMC medio en $0,4 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,03$). Por otro lado, del verano al invierno disminuyó ligeramente su grasa corporal media en 0,6%, sin diferencia significativa (Tabla 4.5).

Además de realizar las medidas antropométricas se les preguntó a las adolescentes si pensaban que habían o no crecido más de 5 cm durante el último año (Tabla 4.6). En ambas visitas, el 67% de la muestra contestó afirmativamente.

En las tablas 4.6, 4.7 y 4.8 queda recogida toda la información relativa al desarrollo puberal. La mayoría de las adolescentes presentó un desarrollo mamario igual o superior al estadio de Tanner 3 (*"El pecho ha empezado a crecer"*) (65% en la primera visita y 62% seis meses después). En 1997, Herman-Giddens y colaboradores realizaron un estudio sobre el desarrollo puberal en EEUU, observando que el 96% de las participantes caucásicas presentaba un desarrollo mamario igual o superior al estadio de Tanner 2 (*"El pezón ha empezado a crecer"*), resultados muy similares a los hallados en nuestro estudio (96% en la primera visita y 93% en la segunda visita) (Tabla 4.6). Además, el 68,3% de las estadounidenses presentaba vello axilar, porcentaje inferior al encontrado en nuestra población. Concretamente en la primera visita, el 80,5% de la muestra afirmó tener vello axilar mientras que, seis meses después, este porcentaje aumentó ligeramente (7,3%), aunque no se puede afirmar que la evolución fuera significativa ($p = 0,08$) (Tabla 4.7).

Las adolescentes finlandesas ($12,9 \pm 1,7$ años) del trabajo realizado por Lehtonen-Veromaa y colaboradores, 2002a, presentaban mayor desarrollo puberal que nuestras participantes.

En los seis meses que separaron una visita de otra, se produjo un aumento significativo ($p = 0,01$) en el número de adolescentes que tuvieron la menarquia (el

14,3% de la muestra), pasando, por tanto, del 40,5% de adolescentes que ya menstruaba en verano al 54,8% que lo hizo en invierno (Tabla 4.7).

La percepción subjetiva del desarrollo puberal se analizó con las respuestas a la pregunta: "Comparada con las chicas de tu edad, ¿cómo te sientes físicamente desarrollada?". En ambas visitas, alrededor de la mitad de la población se consideraba igual de desarrollada que sus compañeras (46% en verano y 64% en invierno). Resaltar que de la primera a la segunda visita disminuyó tanto el número de chicas que pensaban no estar tan desarrolladas físicamente como sus compañeras (39% en verano y 29% en invierno) como las que opinaban lo contrario (15% en verano y 7% en invierno) (Tabla 4.6).

Según las contestaciones subjetivas dadas por las adolescentes (Tabla 4.8), no hubo cambio alguno en el desarrollo del pecho durante los seis meses que separaron las dos visitas, en ambas las participantes declararon que "*su pecho había empezado a crecer*" (estadio de Tanner 3). Lo mismo ocurrió con el "*desarrollo físico comparado con otras adolescentes*", tanto en la primera como en la segunda visita, las adolescentes se veían igual de desarrolladas que sus compañeras.

Estado de salud

Aunque el 23,4% de la muestra afirmó sufrir alguna enfermedad crónica, más de las tres cuartas partes de las adolescentes (87% en la primera visita y 78% en la segunda) declararon tener un estado de salud bueno o muy bueno, y, al comparar su estado de salud con el del resto de la gente de su edad, la mayoría afirmó que era más o menos igual e incluso algo o mucho mejor (94% en la primera visita y 93% en la segunda). Las adolescentes que consideraron tener peor estado de salud que el de sus compañeras padecían asma o algún tipo de alergia (Tabla 4.9).

Al pasar de una estación a otra no hubo cambio en la percepción del estado de salud, las chicas dijeron gozar de buena salud y que su estado de salud era más o menos igual que el del resto de la gente de su misma edad (Tabla 4.10).

Salud ósea

En cuanto a la salud ósea, el 23% de las adolescentes había sufrido una o más fracturas óseas a lo largo de su vida y, únicamente, el 7% tuvo alguna fractura en el período entre las dos visitas (Tabla 4.11).

Enfermedades y consumo de medicamentos y suplementos

Las principales enfermedades crónicas que padecían las adolescentes durante el período que duró el estudio eran asma (11%), hiper o hipotiroidismo (2%) y diversas alergias (alimentaria, al polen, a los ácaros y a los animales). Destacar que a ninguna

Discusión de los resultados

de las participantes se le había diagnosticado deficiencia de vitamina D o raquitismo (Tabla 4.12).

Durante el verano, el 19% de las adolescentes declaró haber tomado medicamentos de forma regular, incrementándose su consumo hasta el 26% durante el invierno. Los medicamentos consumidos fueron antihistamínicos, analgésicos, hormonas tiroideas, etc., todos ellos relacionados con las enfermedades crónicas que padecían.

Los corticoides son los únicos medicamentos de los que pueden inducir osteopenia que consumen las adolescentes, concretamente los consumieron un 4% en verano y un 2% en invierno (Tabla 4.13).

Por otro lado, el uso de suplementos de vitamina D (sólo un 2% en ambas visitas) y de calcio (0% en verano y 2% en invierno) (Tabla 4.13) fue muy bajo, sobre todo si lo comparamos con el consumo de suplementos vitamínicos de niños y adolescentes de otros países: 22% en Finlandia (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 1999) y 25% en Holanda (Boot *et al.*, 1997). Este mayor consumo puede ser debido a las políticas de suplementación (Ej. los complejos vitamínicos se prescriben más que en España y con cargo a los servicios de salud) y/o a la mayor difusión que en el resto de los países europeos se hace de los numerosos estudios que relacionan la toma de suplementos de vitamina D (Ala-Houhala *et al.*, 1988) y/o calcio con una mejor salud ósea; concretamente, el consumo de suplementos de calcio incrementa la densidad mineral ósea en niños (Johnston *et al.*, 1992) y adolescentes (Nowson *et al.*, 1997), incluso años después de haber suspendido la toma del suplemento (Bonjour *et al.*, 2001).

Aunque los suplementos de vitamina D mejoran el estado nutricional de vitamina D de las adolescentes, no hay que olvidar que la exposición solar en verano es más efectiva para elevar los niveles de S-25-OHD que el consumo diario de suplementos de vitamina D (20 µg de vitamina D₂) durante el invierno (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 2002b).

Actividad física

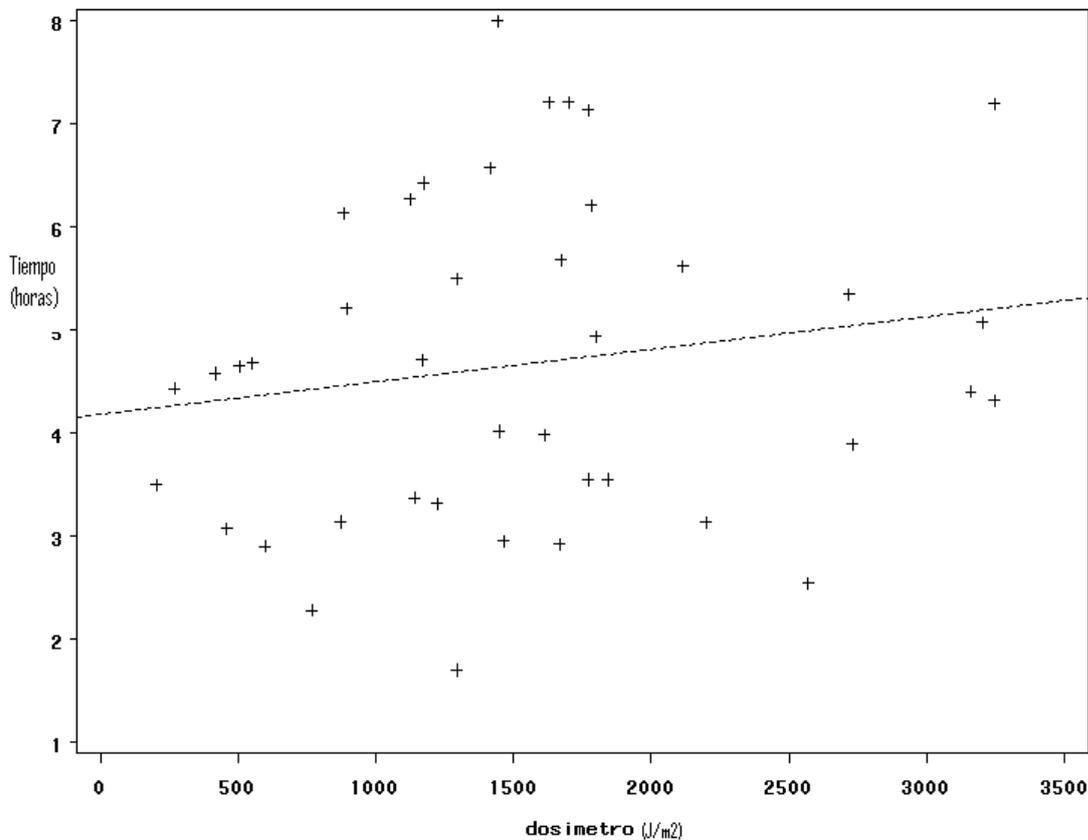
El valor medio del factor de actividad física fue de $1,65 \pm 0,14$ en verano y $1,59 \pm 0,16$ en invierno. Basándose en la clasificación dada por FAO/WHO/UNU en 1985, se puede decir que la actividad física media realizada por las adolescentes fue ligeramente moderada en verano y ligera en invierno, aunque no se puede decir que haya diferencia significativa ($p=0,08$) (Tablas 4.14 y 4.15). En verano, el 49% de la muestra realizó una actividad física moderada o alta, disminuyendo este porcentaje al 31% en invierno.

Si relacionamos el IMC con la actividad física (Tabla 4.16) realizada por las chicas nos encontramos que a mayor actividad física menor IMC, aunque no se puede decir que esta tendencia sea significativa ($p=0,13$ en ambas visitas). En el estudio piloto del estudio AVENA, González-Gross y colaboradores, relacionaron el porcentaje de grasa con la condición física de las adolescentes de 15 a 18 años, observándose una correlación negativa entre ellos ($r=-0,43$; $p<0,01$).

Exposición solar a las radiaciones UV

La exposición solar media de las adolescentes, tras llevar el dosímetro durante una semana en el verano de 2002, fue de $1519 \pm 832 \text{ J/m}^2$ ($6 \pm 3 \text{ MED}$) y el tiempo medio que pasaron al aire libre, en el mismo período, fue de $4,7 \pm 1,6 \text{ horas/día}$ (entre las 6:00-20:00 horas) (Tabla 4.17). Se observa una relación directa entre la exposición solar y el número de horas al aire libre, aunque no se puede afirmar que sea significativa (Tabla 4.18 y Gráfico 5.1).

Gráfico 5.1. Relación entre el valor del dosímetro (J/m^2) y el tiempo medio (horas/día) que pasaron al aire libre entre las 6:00 y las 20:00 horas en verano



Discusión de los resultados

Tanto la exposición solar como el tiempo que pasaron al aire libre las adolescentes fueron muy superiores a los encontrados en otros estudios. En un trabajo realizado en el Líbano, país también muy soleado, las adolescentes solamente estaban expuestas $0,8 \pm 0,7$ horas/día durante la primavera (Fuleihan *et al.*, 2001) mientras que el tiempo medio que pasaban al aire libre los adolescentes ingleses cuando su exposición solar era inferior a 2 MED era de 1,6 horas frente a las 2,5 horas que pasaban los que presentaban una exposición superior a 2 MED. La gran mayoría (91%) de los adolescentes ingleses exceden la dosis semanal de 1 MED durante la primavera y el verano (Diffey, 2005) mientras que el 90% de nuestra población excede la dosis semanal de 2 MED durante el verano.

Al analizar los hábitos de exposición solar en el verano (Tabla 4.19), el 96% de las chicas afirmó salir todos los días al exterior durante las horas de mayor incidencia solar, únicamente 2 participantes no salían diariamente. Y, cuando estaban al aire libre, al 40% le gustaba estar frecuentemente al sol para ponerse morena, el 49% a veces se ponía al sol y, únicamente, el 11% evitaba directamente el sol.

Al preguntarles a las adolescentes por la vestimenta que llevaban en los meses de sol, el 55% eligió como primera opción el "*traje de baño o las ropas veraniegas ligeras*" mientras que el 43% eligió "*la manga corta y falda/pantalones cortos*". Únicamente una chica dijo vestir "*manga larga y pantalones largos*" en estos meses.

El 83% de la muestra afirmó utilizar cremas fotoprotectoras, siendo los factores de protección solar más utilizados los comprendidos entre el 21 y 40, aunque hay que tener en cuenta que un 38% desconocía qué factor utilizaba.

Destacar que ninguna de las adolescentes utilizaba lámparas de rayos UVA para ponerse morena.

Bioquímica: 25-OHD, PTH, calcio y fosfato séricos

Como ya se explicó detenidamente en el apartado 2.14, existe una gran controversia a la hora de establecer los límites séricos de la 25-hidroxivitamina D. En el proyecto OPTIFORD, para el juicio del estatus de vitamina D, se propuso una escala gradual con los valores de la concentración sérica de la 25-OHD: estatus adecuado (>50 nmol/l), insuficiencia (≤ 50 nmol/l) y deficiencia (≤ 25 nmol/l). El valor límite de 50 nmol/l se eligió con sumo cuidado, ya que no se puede confiar en que las concentraciones entre 25 y 50 (o mayores) nmol/l tengan similares efectos negativos en las adolescentes y en las mujeres de edad (Andersen *et al.*, 2005).

De forma muy significativa ($p < 0,0001$), los niveles de S-25-OHD (determinados por HPLC) fueron más altos en verano que en invierno ($61,55 \pm 12,85$ nmol/l y $45,81 \pm 9,29$ nmol/l, respectivamente), siendo el estatus medio de vitamina D en verano adecuado e insuficiente en invierno (Tabla 4.20 y 4.21).

Estudios realizados con niños (Oliveri *et al.*, 1993; Docio *et al.*, 1998) y adolescentes (Guillemant *et al.*, 1999) en distintos países (España, Francia, Argentina, etc.) demostraron la misma tendencia, variación estacional en los niveles de S-25-OHD, altos al final del verano y bajos al final del invierno.

Concretamente, en un estudio realizado en Francia, hubo diferencias muy significativas ($p=0,0001$) en los valores de S-25-OHD, oscilando las concentraciones entre las más altas al final del verano ($58,5 \pm 18,0$ nmol/l) y las más bajas al final del invierno ($20,6 \pm 6,0$ nmol/l), momento en el cual casi todos los adolescentes tenían concentraciones por debajo de 30 nmol/l (Guillemant *et al.*, 1999).

En Ushuaia (Argentina), la ciudad más meridional del mundo, tienen pocas horas de luz solar y la radiación UVB disminuye debido al gran ángulo cenital con el que los rayos solares inciden sobre la superficie terrestre en estas (altas) latitudes, todo esto acentúa la escasa exposición solar a la que sus habitantes están expuestos. Los niveles de S-25-OHD de los niños de esta ciudad ($8,5 \pm 1,8$ años) también fueron significativamente ($p<0,001$) superiores en verano ($45,93 \pm 18,22$ nmol/l y $24,46 \pm 9,49$ nmol/l en invierno). Además, se comprobó que los niveles de S-25-OHD de los niños con tez clara u oscura eran similares en invierno pero no en verano, donde eran significativamente mayores entre los niños de tez clara (Oliveri *et al.*, 1993), dejando patente que la principal fuente de vitamina D en verano fue la síntesis endógena, disminuyendo su importancia en invierno.

En el caso de la PTH (determinada por el método IRMA), al no tener valores específicos para adolescentes, se utilizaron los valores establecidos para los adultos: 1,1-6,9 pmol/l (10-65 ng/l) (Fuentes *et al.*, 2003). Según estos valores, tanto en verano ($2,54 \pm 0,86$ pmol/l) como en invierno ($2,33 \pm 0,92$ pmol/l) la concentración sérica media de PTH estuvo dentro de la normalidad, produciéndose un ligero descenso, aunque no significativo, en invierno. Únicamente dos adolescentes en invierno presentaron valores por debajo del rango dado (Tabla 4.20 y 4.21). Docio y colaboradores, 1998, tampoco encontraron diferencias estacionales en los valores de PTH mientras que, en 1995, Guillemant y sus colaboradores sí encontraron diferencias estacionales en un grupo de adolescentes franceses. Concretamente, los niveles de PTH se incrementaron muy significativamente ($p=0,0001$) pasando de $2,41 \pm 0,70$ pmol/l al final del verano a $3,21 \pm 0,85$ pmol/l al final del invierno. Oliveri y colaboradores, 1993, también encontraron variación estacional entre los niños que vivían en Ushuaia, presentando niveles muy superiores a los encontrados entre nuestras adolescentes ($5,08 \pm 3,00$ pmol/l en verano y $6,18 \pm 3,24$ pmol/l en invierno, $p<0,03$).

La Escuela de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia de la UCM toma como valores de referencia para los niños: 2,5-3,0 mmol/l (10-12 mg/dl) de calcio sérico y 1,3-2,3 mmol/l (4-7 mg/dl) de fosfato sérico. La concentración sérica media de

Discusión de los resultados

calcio de las adolescentes ($2,66 \pm 0,21$ mmol/l) al igual que la de fosfato ($1,36 \pm 0,19$ mmol/l) fue adecuada (Tabla 4.20).

La concentración media de calcio sérica de nuestra población fue ligeramente superior a la hallada en otros estudios realizados al final del invierno en finlandesas prepuberales (Ala-Houhala *et al.*, 1988) y en niños argentinos. Por otro lado, estos últimos presentaban mayores niveles de fosfato sérico ($1,48 \pm 0,13$ mmol/l) (Oliveri *et al.*, 1993) que nuestras participantes.

Estatus nutricional de vitamina D

En verano ninguna adolescente presentó estatus deficiente de vitamina D y únicamente el 17% de la muestra tenía un estatus insuficiente mientras que en invierno aumentó hasta el 63% el porcentaje de adolescentes con insuficiencia y, únicamente, una adolescente presentó deficiencia ($S-25-OHD \leq 25$ nmol/l) (Tabla 4.22).

El estatus en vitamina D de la población estudiada fue mejor que el de las adolescentes de latitudes más septentrionales. Durante el invierno, alrededor del 18,5% de las adolescentes de Islandia (16-20 años) tuvo concentraciones séricas de 25-OHD inferiores a 25 nmol/l (Kristinsson *et al.*, 1998) mientras que el 14% de las finlandesas (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 1999) y el 67% de las danesas (12-13 años) (Mølgaard y Michaelsen, 2002) tuvieron concentraciones inferiores a 20 nmol/l. Otros estudios finlandeses mostraron similares resultados, es decir, una alta prevalencia de bajas concentraciones de 25-OHD en mujeres adolescentes, concretamente el 89% presentó niveles de S-25-OHD inferiores a 37,5 nmol/l (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 2002b). Además, las bajas concentraciones de S-25-OHD fueron asociadas con valores más bajos de densidad mineral ósea (Outila *et al.*, 2001).

En Turquía (Hatun *et al.*, 2005) y Líbano (Fuleihan *et al.*, 2001), países mediterráneos y soleados como el nuestro, el estatus en vitamina D es mucho peor que en España, concretamente el 43,8% y el 21,3% de las adolescentes turcas presentaban, respectivamente, deficiencia e insuficiencia de vitamina D al final del invierno. Mientras que el 32% y el 7,5% de las adolescentes libanesas tenían deficiencia de vitamina D en primavera y otoño, respectivamente. Este bajo estatus en vitamina D estuvo influenciado por el tipo de vestimenta (según directrices religiosas o culturales) que parte de las participantes estudiadas llevaban.

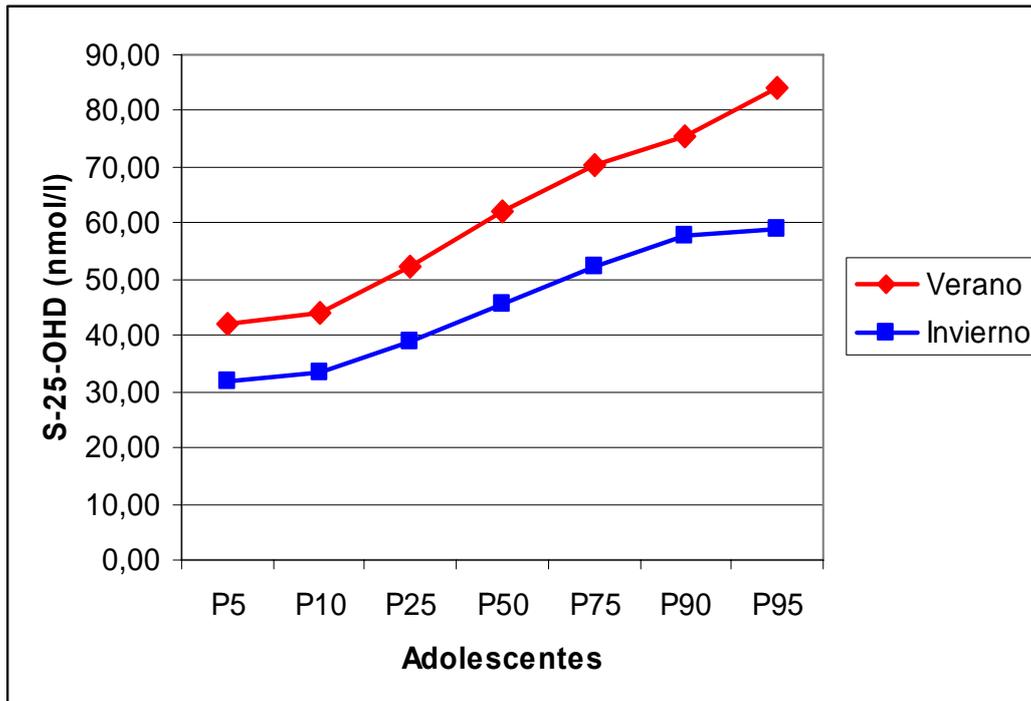
Datos procedentes de un estudio español también pusieron de manifiesto que, durante el invierno, el 31% de los adolescentes tenía concentraciones de 25-OHD por debajo de 30 nmol/l (Docio *et al.*, 1998). Si lo comparamos con nuestra población, estos resultados reflejan un peor estatus de vitamina D.

Al igual que ocurre en nuestro estudio, Lehtonen-Veromaa y colaboradores, 1999, tampoco encontraron ninguna adolescente finlandesa con concentraciones de S-

25-OHD < 25 nmol/l durante el verano. Decir que el verano de 1997, época en la que se realizó el estudio, fue inusualmente soleado en Finlandia.

Aproximadamente, más del 80% y del 30% de la muestra en verano e invierno, respectivamente, tuvieron un estatus adecuado de vitamina D. En ambas visitas el P5 ($P5_{\text{verano}} = 41,99$ nmol/l y $P5_{\text{invierno}} = 31,77$ nmol/l) fue >25 nmol/l (Gráfico 5.2).

Gráfico 5.2. Distribución de la concentración de S-25-OHD (nmol/l)



De forma muy significativa ($p < 0,0001$), el 45% de las adolescentes evolucionó de un estatus adecuado a insuficiente al pasar del verano al invierno, mientras que más de la mitad de la muestra no modificó su estatus al cambiar de estación (17,5% estatus insuficiente y 37,5% estatus adecuado de vitamina D) (Tabla 4.23).

Ingestas de vitamina D y calcio

Las ingestas medias dietéticas de vitamina D fueron de $4,68 \pm 4,03$ $\mu\text{g}/\text{día}$ en verano y $4,65 \pm 4,13$ $\mu\text{g}/\text{día}$ en invierno mientras que las de calcio fueron 1398 ± 579 mg/día en verano y 1219 ± 617 mg/día en invierno, no habiendo diferencias significativas ($p = 0,91$ y $p = 0,10$, respectivamente) (Tabla 4.24 y 4.25). En ambas visitas se alcanzó el 93% de las recomendaciones de vitamina D (5 $\mu\text{g}/\text{día}$) y se superaron las recomendaciones de calcio (1000 mg/día).

La ingesta media dietética de vitamina D de las adolescentes españolas fue similar a la de otras adolescentes europeas tales como finlandesas ($4,3 \pm 2,1$ $\mu\text{g}/\text{día}$)

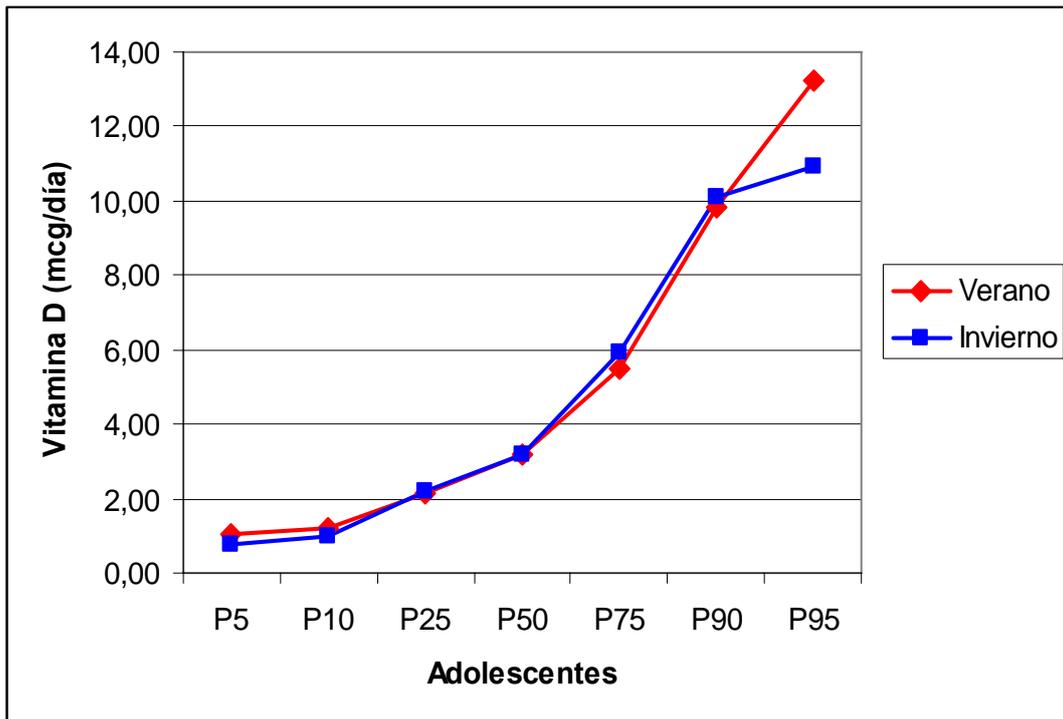
Discusión de los resultados

(Lehtonen-Veromaa *et al.*, 2002a) y suecas ($4,0 \pm 2,0$ $\mu\text{g}/\text{día}$) (Lötborn *et al.*, 1999), no siendo así si la comparamos con las adolescentes chinas, quienes tienen una ingesta muy baja de vitamina D ($1,05$ $\mu\text{g}/\text{día}$), alcanzándose sólo el 11% de las recomendaciones de vitamina D para ese país (10 $\mu\text{g}/\text{día}$) (Du *et al.*, 2001) que son el doble que en España para el grupo de adolescentes.

Al comparar las ingestas medias dietéticas de calcio de nuestra población con otras adolescentes se aprecia que las finlandesas (1575 ± 637 $\text{mg}/\text{día}$) (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 2002a) e islandesas (1293 ± 452 $\text{mg}/\text{día}$) (Kristinsson *et al.*, 1994) presentaron ingestas superiores o iguales. Por otro lado, las ingestas de las suecas fueron ligeramente inferiores (1049 ± 298 $\text{mg}/\text{día}$) (Lötborn *et al.*, 1999) mientras que las de las chinas fueron muy inferiores (360 $\text{mg}/\text{día}$) alcanzándose sólo el 30% de las recomendaciones (1200 $\text{mg}/\text{día}$ para China) (Du *et al.*, 2001). Al igual que nuestras participantes, las finlandesas también cubrieron las RDA de calcio para su país (700 - 900 $\text{mg}/\text{día}$), principalmente a costa del consumo de productos lácteos (Lehtonen-Veromaa *et al.*, 1999).

En ambas visitas, sólo el 34% de la población alcanzó las IR de vitamina D (5 $\mu\text{g}/\text{día}$). Además un 25% de la muestra ($P25_{\text{verano}}=2,16$ $\mu\text{g}/\text{día}$ y $P25_{\text{invierno}}=2,21$ $\mu\text{g}/\text{día}$) ni siquiera ingirió la mitad de la cantidad recomendada. En general, salvo por debajo del P10 y por encima del P90, las ingestas de vitamina D fueron ligeramente mayores en invierno, tendencia beneficiosa teniendo en cuenta que en invierno la dieta adquiere más importancia como fuente de vitamina D al estar comprometida la síntesis cutánea (Gráfico 5.3).

Gráfico 5.3. Distribución de la ingesta dietética de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$)



Fuentes dietéticas de vitamina D

Tanto en invierno como en verano, el ranking de las principales fuentes dietéticas de vitamina D fue el mismo. La principal fuente dietética fue el pescado (63% en ambas visitas), a expensas principalmente del grasa, seguido de los cereales de desayuno (25% en verano y 24% en invierno) y de los huevos (8% en verano y 9% en invierno). La leche y los productos lácteos solamente aportaron el 4% (Gráfico 4.1).

Aunque en ambas visitas la principal fuente dietética de vitamina D fue el pescado, hay que tener en cuenta que en las tablas de composición de alimentos aparece la media del contenido de vitamina D a lo largo del año, por lo que no queda reflejada la variación estacional que sufre esta vitamina (López, 2003). El pescado tiene mayor cantidad de grasa al final del verano y, por tanto, mayor cantidad de vitamina D, disminuyendo sus reservas a lo largo de todo el invierno (Ringø y Burkow, 1990; Varela *et al.*, 1990; Villa-Navarro *et al.*, 1990; Jørgensen *et al.*, 1997; Hernández *et al.*, 2003). Por ello, hay que tener en cuenta que, al utilizar las tablas de composición, la ingesta de vitamina D está infraestimada en verano y sobreestimada en invierno.

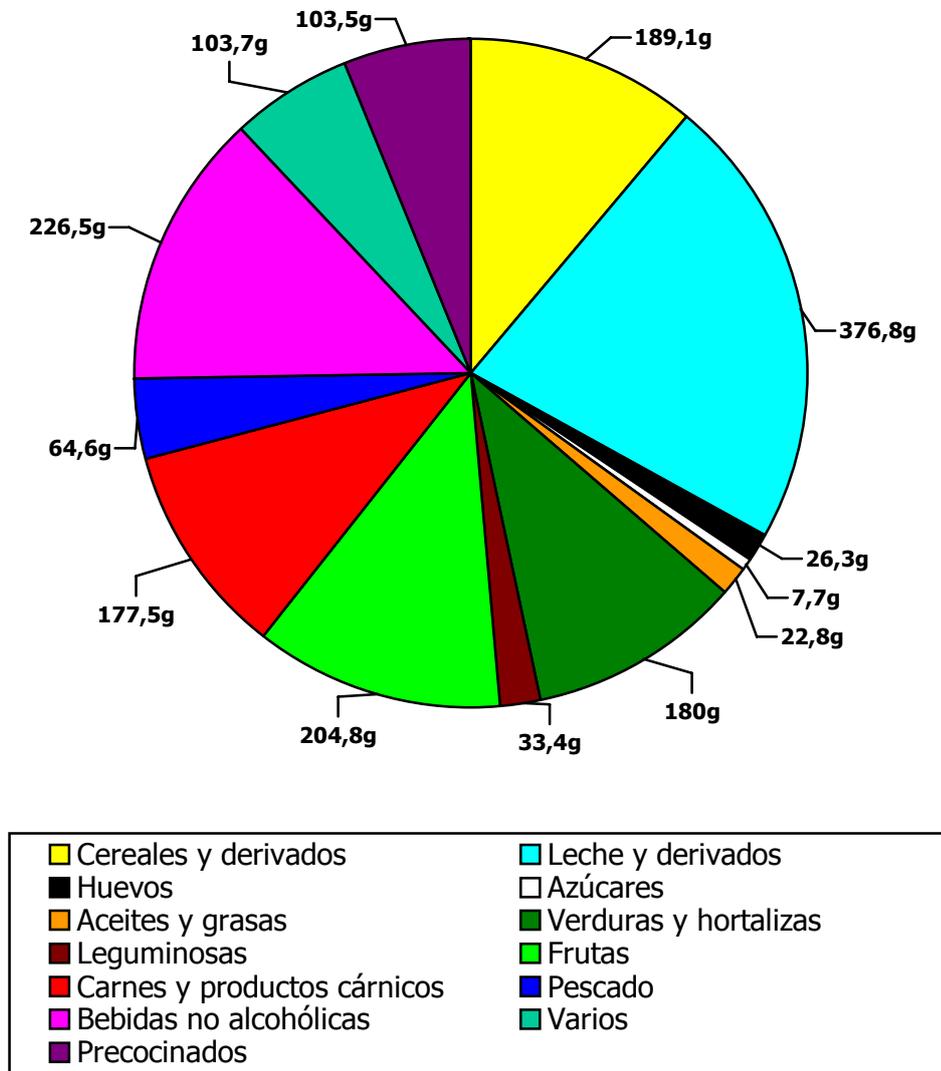
En el caso de las adolescentes chinas, la principal fuente de vitamina D son los huevos (52,6%) seguidos de la leche (35,4%) (Du *et al.*, 2001).

Consumo de alimentos

La media de consumo de los distintos grupos de alimentos aparece recogida en la tabla 4.26 y en el gráfico 5.4. Los grupos más consumidos fueron la leche y los productos lácteos ($376,8 \pm 174,7$ g/día), las bebidas no alcohólicas ($226,5 \pm 136,5$ g/día) y las frutas ($204,8 \pm 137,3$ g/día). El consumo de carnes y productos cárnicos ($177,5 \pm 103,7$ g/día) fue más del doble que el de pescado ($64,6 \pm 42,2$ g/día). El consumo de cereales ($189,1 \pm 83,2$ g/día) y verduras y hortalizas ($180,0 \pm 102,6$ g/día) fue similar.

Al comparar estos resultados con los de las participantes de 10-13 años del estudio enKid (Serra y Aranceta, 2002) se observan diferencias en el patrón de consumo. Las participantes de nuestro estudio consumieron más del doble de verduras y hortalizas ($73,0 \pm 97,2$ g/día) que las del estudio enKid. Además, las adolescentes consumieron más pescado, carnes y productos cárnicos, leguminosas ($33,4 \pm 16,3$ g/día) y ligeramente más huevo ($26,3 \pm 25$ g/día) y fruta que las del enKid (pescado= $41,0 \pm 69,5$ g/día, carnes y productos cárnicos= $145,4$ g/día, leguminosas= $23,7 \pm 49,1$ g/día, huevo= $22,5 \pm 37,5$ g/día y fruta= $201,3$ g/día). Por otro lado, consumieron menos leche y productos lácteos y bebidas no alcohólicas que las participantes del enKid (leche y productos lácteos= $398,6 \pm 213,1$ g/día y bebidas no alcohólicas= $575 \pm 438,9$ g/día) aunque, paradójicamente, estos fueron los grupos de alimentos que más consumieron nuestras participantes. El consumo de cereales fue muy similar (OPTIFORD= $189,1 \pm 83,2$ g/día y enKid= $188,9 \pm 97,1$ g/día).

Gráfico 5.4. Consumo de alimentos (g/día)



Contribución de la exposición solar al estatus de vitamina D

La actitud de las adolescentes ante la exposición solar también fue estudiada. Aunque no fue significativo ($p=0,37$), posiblemente debido a la diferencia en el tamaño muestral de las distintas categorías, la concentración de S-25-OHD fue mayor en las adolescentes a las que *"les gustaba estar frecuentemente al sol"* (63,99 nmol/l) que en las que *"se ponían a veces al sol"*, y, a su vez, fue mayor que en las que *"evitaban ponerse al sol"* (51,86 nmol/l) (Tabla 4.27).

Se han encontrado resultados similares en países soleados como Líbano y Turquía. Las adolescentes libanesas que, por motivos culturales y/o religiosos, seguían directrices estrictas a la hora de vestir, cubriéndose la cabeza, los brazos y las piernas,

Discusión de los resultados

tenían niveles de S-25-OHD inferiores ($30 \pm 12,5$ nmol/l) a las de sus compañeras (45 ± 15 nmol/l) que no seguían dichas directrices ($p < 0,001$) (Fuleihan *et al.*, 2001). La concentración de S-25-OHD de las adolescentes turcas que, también por motivos culturales y/o religiosos, cubrían la mayor parte de su cuerpo con vestimentas fue significativamente más baja ($28,13 \pm 12,53$ nmol/l) que el del resto de las adolescentes de este país; además, el 50% de ellas presentaba deficiencia de vitamina D (Hatun *et al.*, 2005).

Factores que influyen en el estatus de vitamina D

Se estudió la influencia de distintas variables sobre la concentración de S-25-OHD, para lo cual se dividió a la muestra en dos grupos: S-25-OHD ≤ 50 nmol/l y S-25-OHD > 50 nmol/l (Tabla 4.28 y 4.29).

A mayor número de horas al aire libre en verano mayor concentración de S-25-OHD en verano ($p=0,14$). Al igual que nosotros, Fuleihan y colaboradores, 2001, también encontraron correlación positiva aunque en este caso si fue significativa entre el tiempo que los adolescentes libaneses estaban expuestos al sol y los niveles de 25-OHD, tanto en primavera como en otoño ($R=0,305$, $p < 0,001$ y $R=0,27$, $p < 0,003$, respectivamente). Por el contrario, a mayor valor del dosímetro no hubo mayor concentración de S-25-OHD ($p=0,65$).

En el verano, no hubo diferencias en el valor del IMC (19,8) entre un grupo y otro ($p=0,97$), al igual que en el porcentaje de grasa, las participantes con S-25-OHD ≤ 50 nmol/l tuvieron un porcentaje ligeramente superior (24,7%) a las otras (24,1%) ($p=0,78$). En invierno, el grupo con mayor concentración de S-25-OHD presentó los mayores valores de IMC y porcentaje de grasa ($p=0,34$ y $p=0,61$, respectivamente).

Al igual que en otros estudios (Fuleihan *et al.*, 2001; Cheng *et al.*, 2003), el impacto fisiológico de los niveles insuficientes de vitamina D se reflejó en la relación inversa entre los niveles de vitamina D y PTH (Verano: PTH $_{\leq 50}$ =2,69 pmol/l y PTH $_{>50}$ =2,51 pmol/l, $p=0,59$; Invierno: PTH $_{\leq 50}$ =2,35 pmol/l y PTH $_{>50}$ =2,29 pmol/l, $p=0,84$).

Existe una relación directa, aunque no de forma significativa, entre la ingesta dietética de vitamina D y S-25-OHD en ambas visitas (Verano: Vit D $_{\leq 50}$ =3,68 μ g/día y Vit D $_{>50}$ =4,89 μ g/día, $p=0,44$; Invierno: Vit D $_{\leq 50}$ =4,74 μ g/día y Vit D $_{>50}$ =4,79 μ g/día, $p=0,97$). Por un lado hay autores (Fuleihan *et al.*, 2001) que también encontraron correlación positiva, pero de forma significativa ($p < 0,003$), entre la ingesta de vitamina D y los niveles de 25-OHD, mientras que otros no la hallaron (Docio *et al.*, 1998; Zittermann *et al.*, 1998).

También existe relación directa entre la ingesta dietética de calcio y S-25-OHD en ambas visitas aunque tampoco de forma significativa. En 2002, Mølgaard y

Michaelsen realizaron un estudio con adolescentes danesas (12-13 años), en el que observaron que el mejor estatus en vitamina D se daba entre las participantes con mayor ingesta de calcio, pudiendo explicar este hecho el contenido de vitamina D de los productos lácteos asociados a esa mayor ingesta de calcio. En nuestro caso, puede que la falta de significación en esta correlación sea debida a que la principal fuente dietética de vitamina D fuese el pescado y no los lácteos.

Por el contrario, en un estudio finlandés llevado a cabo con adolescentes, la ingesta de calcio era inversamente proporcional al estatus de vitamina D en invierno ($p=0,018$) (Cheng *et al.*, 2003), siendo las adolescentes con deficiencia de vitamina D las que mayores ingestas de calcio tenían (820 ± 376 mg/día), un 40% menos que la ingesta media de calcio de las adolescentes con insuficiencia de vitamina D de nuestro estudio (1182 mg/día).

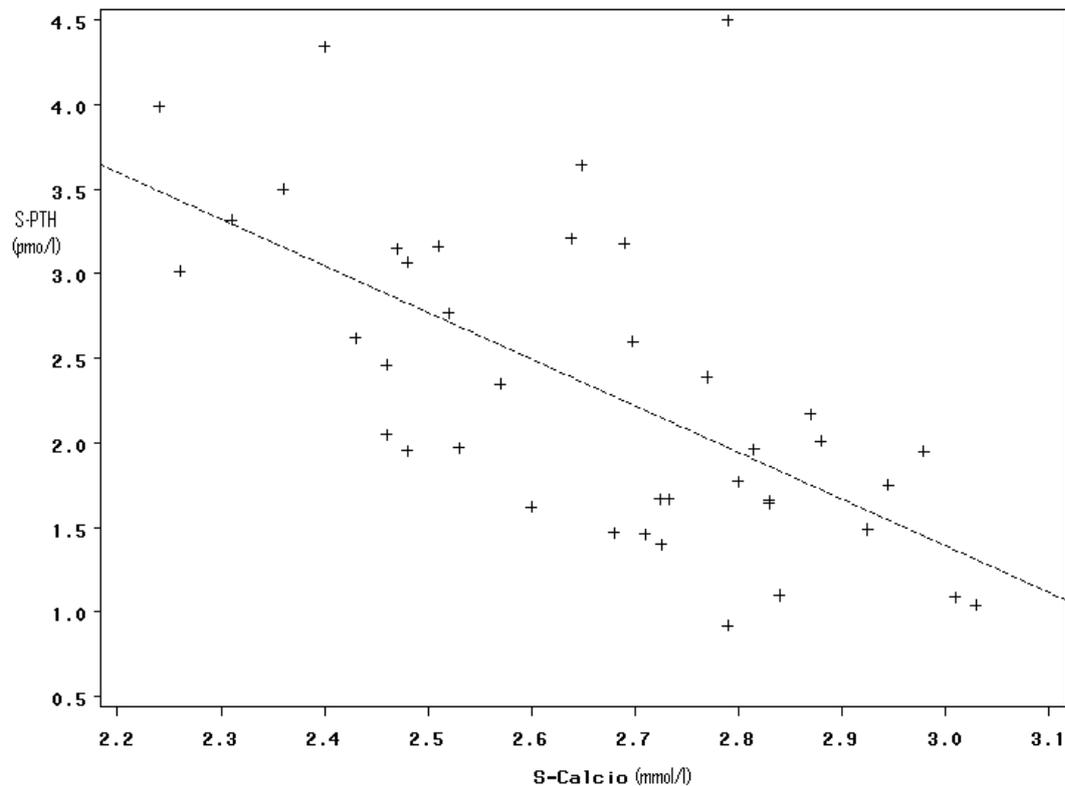
Existe relación directa entre los niveles de calcio sérico y S-25-OHD ($p=0,13$) y relación inversa entre los niveles de fosfato sérico y S-25-OHD, aunque no de forma significativa.

Al igual que observara Duró en 2003, las adolescentes que consumieron corticoides tenían disminuidos los niveles de S-25-OHD (51,27 nmol/l en verano y 36,41 nmol/l en invierno) respecto al resto de la población (62,57 nmol/l en verano y 45,50 nmol/l en invierno), aunque no de modo significativo, lo cual puede ser debido a la gran diferencia existente en los tamaños muestrales. Lo mismo ocurre entre las adolescentes que consumieron medicamentos regularmente en verano y las que no (Tabla 4.30).

Relación de los niveles séricos de la PTH con el calcio y fosfato séricos

Existe una relación inversa muy significativa ($p<0,0001$) entre las concentraciones séricas de PTH y calcio ($R^2=0,3947$) (Tabla 4.31 y Gráfico 5.5). Por otro lado, los fosfatos séricos presentan relación directa con la PTH ($R^2=0,0133$; $p=0,48$) (Tabla 4.31).

Gráfico 5.5. Relación entre la PTH (pmol/l) y el calcio (mmol/l) (invierno)



Relación del calcio sérico con la ingesta de calcio

No se encontró relación entre la ingesta de calcio y el calcio sérico ($R^2=0,0011$; $p=0,84$) (Tabla 4.32).

Influencia de la actividad física sobre la salud ósea

El 21% y el 26% de las adolescentes con actividad física ligera y media-alta, respectivamente, habían sufrido algún tipo de fractura (Tabla 4.33). El mayor porcentaje de fracturas entre las participantes que desarrollaban una actividad física media-alta puede ser debido a que a estas edades la práctica del cualquier deporte lleva asociado un mayor riesgo de fracturas, por la potencia del mismo, que el sedentarismo. Todo lo contrario que en el caso de las mujeres de edad avanzada como veremos más adelante.

5.3 Mujeres de edad avanzada

Antropometría

La altura media de las mujeres de edad avanzada fue de $154,6 \pm 5,9$ cm en verano y $153,5 \pm 6,2$ cm en invierno y el peso medio fue de $71,0 \pm 13$ kg en verano y $70,7 \pm 12,6$ kg en invierno (Tabla 4.34). Estos valores medios fueron superiores a los hallados por Esquiús y colaboradores, 1993, entre las catalanas de 70 a 74 años de edad ($150,0$ cm y $60,9$ kg).

El rango de IMC que se puede considerar como normal va aumentando discretamente con los años. En el caso de las personas mayores de 65 años este valor se sitúa entre $24-29$ kg/m² (NRC, 1989). Considerando este rango como normal, las mujeres de edad presentaron, en ambas visitas, un IMC medio ($IMC_{\text{verano}} = 29,7 \pm 5,0$ kg/m² y $IMC_{\text{invierno}} = 30,0 \pm 5,1$ kg/m²) ligeramente superior a la normalidad; concretamente, la mitad de las participantes ($P50_{\text{verano}} = 29,7$ kg/m² y $P50_{\text{invierno}} = 30,3$ kg/m²) se encontraban por encima del límite superior de normalidad (Tabla 4.34). Estos IMC medios fueron superiores a los de otras mujeres de edad avanzada -suizas (25 ± 4 kg/m²) (Melin *et al.*, 1999) y catalanas ($27,1$ kg/m²) (Esquiús *et al.*, 1993)-.

La masa grasa tiende a aumentar entre los 40 y 50 años, tanto en varones como en mujeres y continúa haciéndolo hasta llegar a los 70-75 años (Cuadrado, 2003). En ambas visitas, el P50 del porcentaje de grasa corporal fue superior a 40 ($P50_{\text{verano}} = 42,0$ y $P50_{\text{invierno}} = 41,9$) y también fue superior al P50 obtenido por Alastrué y colaboradores en 1983 para mujeres mayores de 70 años ($P50 = 35,5$).

De forma muy significativa, en 6 meses, las mujeres de edad menguaron $1,1$ cm ($p < 0,0001$) incrementando su IMC medio en $0,4$ kg/m² ($p = 0,03$). Por otro lado, del verano al invierno, su grasa corporal media disminuyó un $1,6$ % aunque no de modo significativo (Tabla 4.35). Hay que recordar que a partir de los 50 años de edad comienza a producirse una reducción de la talla, siendo el promedio de pérdida de aproximadamente 5 cm en las mujeres. Asimismo, el peso corporal se ve afectado con el envejecimiento y disminuye progresivamente después de los 60 o 70 años de edad (Medina y Dapcich, 2005).

Estado de salud

Aunque el $86,8\%$ de la muestra afirmó sufrir alguna enfermedad crónica, solamente el 15% en verano y el 10% en invierno declararon tener un estado de salud malo o muy malo.

Las mujeres de edad son bastante optimistas en cuanto a su salud pues la mitad de la muestra en verano y el 42% en invierno afirmaron tener un estado de salud bueno o muy bueno. El 55% de las participantes españolas del estudio SENECA

Discusión de los resultados

también afirmó tener un estado de salud bueno (Moreiras *et al.*, 1993b). Cuando se comparan con el resto de la gente de su edad, la mitad de las participantes dijeron tener "*más o menos el mismo estado de salud*", únicamente el 13% en verano y el 8% en invierno afirmaron tener peor estado de salud que sus compañeras.

El 8% y el 10% de las participantes indicaron que su salud se había visto deteriorada en el último año y desde el verano, respectivamente. Los motivos causantes del empeoramiento de la salud fueron la hospitalización y el agravamiento de las enfermedades que padecían (Tabla 4.36) y que posteriormente se tratarán en detalle.

Al pasar del verano al invierno, la percepción del estado de salud de las participantes empeoró, pasando de un estado de salud "*bueno*" a "*razonable*". Por el contrario, no cambiaron su percepción de su estado de salud al compararse con gente de su edad, en ambas visitas dijeron verse "*más o menos igual*" (Tabla 4.37).

Salud ósea

En cuanto a la salud ósea, el 26% de las mujeres de edad avanzada había sufrido una o más fracturas óseas a lo largo de su vida pero ninguna de ellas tuvo fractura alguna en el período entre ambas visitas (Tabla 4.38).

Función motora

El 62% y el 72% de las participantes, en verano y en invierno respectivamente, afirmaron "*andar 400 m sin descansar*". Del verano al invierno también aumentó el porcentaje de participantes que asintieron poder "*subir escaleras (un piso) sin descansar*" pasando de un 53% a un 64%. Por otro lado, alrededor de un tercio de la población (38% en verano y 30% en invierno) dijo no poder "*transportar 5 kg de peso*" (Tabla 4.39). En general, aunque no de modo significativo (Tabla 4.40), las participantes parecen estar más activas en invierno que en verano.

Enfermedades y consumo de medicamentos y suplementos

El 21% de las participantes padecía osteoporosis en el momento del estudio, seguido de enfermedad cardíaca severa (9%), cáncer, reumatismo (no osteoartritis), hiper o hipotiroidismo y resección gástrica (8%). En menor proporción, también hubo participantes que padecían enfermedad crónica del hígado, asma, epilepsia y diabetes. Destacar que a ninguna de las participantes se le había diagnosticado deficiencia en vitamina D u osteomalacia. Por otro lado, más de la mitad de la población padecía otras enfermedades (Tabla 4.41).

En ambas visitas más del 90% de la muestra consumió medicamentos de forma regular, superando así el consumo de las participantes españolas del estudio SENECA (65%) (Moreiras *et al.*, 1993b).

Se recogió información sobre el uso de los medicamentos que podían interaccionar con la absorción y el metabolismo de la vitamina D o que pudiesen inducir osteopenia. Los fármacos con actividad anticonvulsiva fueron los más consumidos (32% en verano y 34% en invierno), seguidos de los anticoagulantes (25% en verano y 22% en invierno) y las tiazidas diuréticas (13% en verano y 20% en invierno). En menor proporción, las participantes tomaron calcitonina, corticoides, sales de aluminio, hormonas e insulina. Resaltar que también hubo participantes que consumieron metabolitos activos de la vitamina D (6% en verano y 2% en invierno) y difosfonatos (9% en verano y 6% en invierno).

Únicamente el 6% de la muestra se sometió, en algún momento de su vida, a terapia hormonal, concretamente, durante la menopausia (Tabla 4.42).

El efecto de la suplementación con vitamina D en la concentración sérica de 25-OHD ha sido demostrado en varios estudios de ámbito mundial, pero entre los países europeos existe una gran variación en el uso y en las cantidades de vitamina D presentes en los suplementos, lo que afecta al estatus en vitamina D.

Del verano al invierno se vio incrementado el consumo de suplementos de vitamina D (11% en verano y 16% en invierno) y calcio (11% en verano y 14% en invierno) (Tabla 4.42), pero si se compara con otros países, el consumo de nuestra población fue muy bajo. El uso de suplementos es mucho mayor en los países escandinavos que en el resto de Europa. Así, los estudios llevados a cabo en noruegos de edad avanzada (Ovesen *et al.*, 2003a) muestran que más de la mitad toma suplementos; el 78,1% de las mujeres danesas de 60 a 65 años usa suplementos multivitamínicos y el 18,3% aceite de pescado -incluido el aceite de hígado de bacalao- (Knudsen *et al.*, 2002), el consumo aumenta en Islandia, en donde el 83% de las mujeres de edad avanzada toma aceite de hígado de bacalao o suplementos de vitamina D (Sigurdsson *et al.*, 2000). Por el contrario, el uso de suplementos desciende en Suiza, en donde el 30% de las mujeres de edad avanzada lo toma (Melin *et al.*, 1999) y en Reino Unido, donde sólo el 16% de las PEA de vida independiente y el 3% de las PEA institucionalizadas reciben suplementos de vitamina D (Bates *et al.*, 2003). Por otro lado, China tiene menor consumo de suplementos de calcio (10,9%) y vitamina D (14,5%) en invierno (Yan *et al.*, 2003) que España.

Destacar, que la suplementación diaria con vitamina D en mujeres de edad avanzada disminuye ligeramente la secreción de PTH e incrementa la densidad mineral ósea (Ooms *et al.*, 1995).

Actividad física

El valor medio del factor de actividad física fue de $1,65 \pm 0,16$ en verano e invierno. Basándose en la clasificación dada por FAO/WHO/UNU en 1985, se puede decir que la actividad física media realizada por las mujeres de edad avanzada fue ligeramente moderada en las dos visitas, no habiendo diferencias significativas entre el verano y el invierno. En ambas visitas, la mitad de la población realizó una actividad física ligera y únicamente el 10% desarrolló una actividad alta (Tablas 4.43 y 4.44).

Si relacionamos el IMC con la actividad física (Tabla 4.45) realizada por las participantes nos encontramos que a mayor actividad física menor IMC, siendo esta tendencia casi significativa en verano ($p=0,06$) pero no en invierno ($p=0,46$).

Tabaquismo

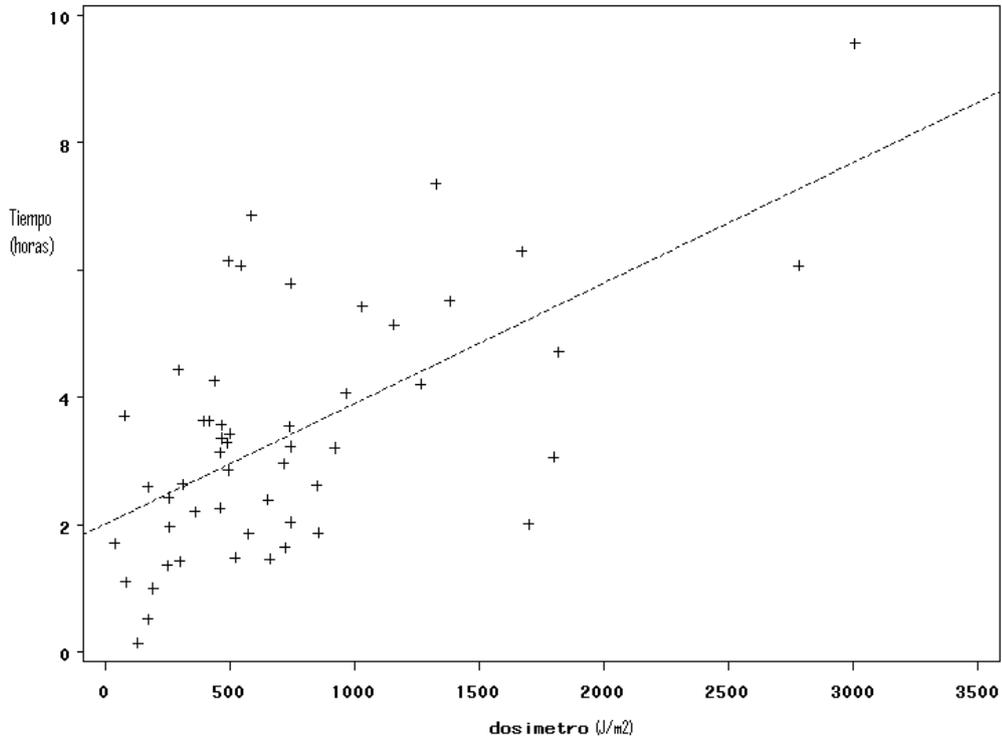
El tabaco disminuye los niveles séricos de 25-OHD, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y PTH. Los fumadores tienen, como media, disminuidos en un 10% los niveles circulantes de 25-OHD y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y reducida en un 20% la secreción de PTH (Brot *et al.*, 1999). En el momento del estudio, ninguna participante fumaba y únicamente el 6% había fumado en el pasado (Tabla 4.46). Mayor consumo de tabaco se recogió en el estudio SENECA, en el que el 1,6% de la muestra fumaba en el momento del estudio y el 3,3% había fumado en el pasado (Moreiras *et al.*, 1993b).

Exposición solar a las radiaciones UV

La exposición solar media de las mujeres de edad, tras llevar el dosímetro durante una semana en el verano de 2002, fue de $741 \pm 624 \text{ J/m}^2$ ($3 \pm 2 \text{ MED}$) y el tiempo medio que pasaron al aire libre, en el mismo período, fue de $3,4 \pm 1,9$ horas/día (entre las 6:00-20:00 horas) (Tabla 4.47). Tres horas a la semana es el tiempo que pasaban al aire libre la mitad de las participantes de edad avanzada de un estudio suizo (Melin *et al.*, 1999), tiempo muy inferior al que pasó nuestra muestra.

De forma muy significativa ($p<0,0001$), se observa una relación directa entre la exposición solar y el tiempo (horas/día) que la muestra estuvo al aire libre (Tabla 4.48 y Gráfico 5.6).

Gráfico 5.6. Relación entre el valor del dosímetro (J/m^2) y el tiempo (horas/día) que pasaron al aire libre entre las 6:00 y las 20:00 horas en verano



Al analizar los hábitos de exposición solar del verano (Tabla 4.49), sólo el 70% de las mujeres afirmó salir todos los días al exterior durante la horas de mayor incidencia solar mientras que el 24% dijo salir menos de 3 veces por semana, concretamente el 13% salía menos de 1 vez por semana. Destacar además que, cuando estaban al aire libre, más de la mitad de la muestra evitaba directamente el sol y que únicamente al 11% le gustaba estar frecuentemente al sol para ponerse morena. Resultados muy similares se encontraron en el estudio SENECA en el que el 56% de las participantes españolas evitaba exponerse al sol (Moreiras *et al.*, 1992), lo cual tuvo una importante repercusión en los niveles sanguíneos de vitamina D. Mejor actitud ante la exposición solar tuvieron las participantes de un estudio italiano llevado a cabo por Isaia y colaboradores, 2003, en el que sólo el 31% de la muestra afirmó evitar directamente el sol.

Al preguntarles a las mujeres de edad avanzada por sus preferencias a la hora de vestir, en los meses de sol, el 91% eligió como primera opción la "manga corta y falda/pantalones cortos" mientras que sólo el 2% eligió el "traje de baño o ropas veraniegas ligeras". Aun así, se puede decir que nuestras participantes se han "modernizado" con respecto a sus homólogas españolas del SENECA quienes (45% de la muestra) utilizaban ropa de manga larga cuando paseaban o trabajaban en la huerta (Moreiras *et al.*, 1993b).

Discusión de los resultados

El 36% de la muestra utilizó cremas fotoprotectoras, siendo los factores de protección solar más utilizados los menores de 20, aunque hay que tener en cuenta que un 28% desconocía que factor utilizaba.

Destacar que, al igual que en el estudio SENECA (Moreiras *et al.*, 1992), ninguna participante utilizaba lámparas de rayos UVA para ponerse morena.

Bioquímica: 25-OHD, PTH, calcio y fosfato séricos

Los niveles de S-25-OHD fueron más altos en verano que en invierno ($40,32 \pm 20,39$ nmol/l y $30,08 \pm 17,39$ nmol/l, respectivamente, $p < 0,0001$), siendo el estatus medio de vitamina D insuficiente en ambas visitas (Tabla 4.50 y 4.51). En otros estudios realizados en PEA también se encontraron variaciones estacionales significativas (Scharla *et al.*, 1996; Dawson-Hughes *et al.*, 1997; Bettica *et al.*, 1999; Rapuri *et al.*, 2002; Tangpricha *et al.*, 2002), siendo más bajos los valores de 25-OHD al final del invierno y más altos al final del verano.

Otros estudios realizados en población española de edad avanzada y de vida independiente revelaron menores niveles de S-25-OHD (Quesada *et al.*, 1989; Moreiras *et al.*, 1992) que los hallados en nuestro estudio. Por el contrario, los participantes españoles del estudio EVOS ("*European Vertebral Osteoporosis Study*") (54-89 años), realizado en Oviedo, presentaron mejor estatus de vitamina D en invierno y verano que nuestras participantes ($48,43 \pm 25,71$ nmol/l en verano/otoño y $34,20 \pm 16,97$ nmol/l en invierno/primavera) (Gómez-Alonso *et al.*, 2003). Pero, sorprendentemente, son las PEA institucionalizadas en una residencia de Gran Canaria (28º latitud norte) las que presentaron los mayores niveles de 25-OHD (55 ± 20 nmol/l) (Castillo y Henríquez, 1998). Esto es debido al mayor número de horas/día de luz solar que tienen en la isla respecto a la península y a los buenos hábitos de exposición solar de los institucionalizados. Además, en este estudio estuvieron excluidos los participantes que tomaban cualquier medicamento que interfiriera con el metabolismo fosfocálcico y de la vitamina D.

La concentración media de S-25-OHD de las participantes de un estudio japonés (Nakamura *et al.*, 2002), realizado en invierno, fue el doble ($59,9 \pm 17,0$ nmol/l) que en nuestro estudio. El estatus de vitamina D de los japoneses es mejor que el de las poblaciones de los países occidentales. La alta frecuencia de consumo de pescado ayuda a mantener un adecuado estatus de vitamina D durante el invierno (Nakamura *et al.*, 2000).

La Escuela de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia de la UCM suele tomar como valores de referencia para los adultos: 2,0-2,6 mmol/l (8,1-10,4 mg/dl) de calcio y 0,81-1,61 mmol/l (2,5-5 mg/dl) de fosfato. En el caso de la PTH los valores para los adultos son 1,1-6,9 pmol/l (10-65 ng/l) (Fuentes *et al.*, 2003), estableciéndose

como criterio de diagnóstico de hiperparatiroidismo a los valores superiores de 6,9 pmol/l (Harris *et al.*, 2001).

Según estos valores, tanto en verano ($4,09 \pm 1,31$ pmol/l) como en invierno ($4,10 \pm 1,90$ pmol/l) la concentración sérica media de PTH estuvo dentro de la normalidad, no variando de una estación a otra ($p=0,87$) (Tabla 4.50 y 4.51). Rapuri y colaboradores, 2002, tampoco encontraron variación estacional significativa en los niveles de PTH. Por el contrario, varios estudios (Bettica *et al.*, 1999; Tangpricha *et al.*, 2002) sí encontraron niveles de PTH significativamente superiores en invierno.

En distintos estudios, realizados en España, Francia y Suiza, se encontraron concentraciones séricas de PTH superiores a las de nuestra muestra en invierno: 5,30 pmol/l (Quesada *et al.*, 1989), $6,68 \pm 2,98$ pmol/l (Chapuy *et al.*, 1996) y $5,51 \pm 2,23$ (Melin *et al.*, 1999), respectivamente. Por el contrario, la concentración sérica de los canarios institucionalizados de edad avanzada fue, lógica y esperadamente, inferior ($3,89 \pm 1,54$ pmol/l) (Castillo y Henríquez, 1998), ya que eran los que mayor concentración de S-25-OHD presentaban.

Únicamente en invierno, la prevalencia de hiperparatiroidismo en la población objeto de nuestro estudio fue del 10%, siendo más del doble (22,8%) entre las estadounidenses blancas de edad avanzada (Harris *et al.*, 2001).

La concentración media de calcio sérico en las mujeres de edad ($2,47 \pm 0,12$ mmol/l) al igual que la de los fosfatos ($1,09 \pm 0,14$ mmol/l) fue adecuada. Concentraciones similares de calcio sérico se observaron en irlandeses ($2,33 \pm 0,08$ mmol/l) (McKenna *et al.*, 1985), francesas ($2,35 \pm 0,75$ mmol/l) (Chapuy *et al.*, 1996) y españoles ($2,32 \pm 0,10$ mmol/l) de edad avanzada (Quesada *et al.*, 1989). En el caso de la concentración de fosfato sérico, nuestros resultados también se asemejan a los encontrados por Quesada y colaboradores en 1989 ($1,00 \pm 0,13$ mmol/l).

Estatus nutricional de vitamina D

En el verano, la deficiencia de vitamina D afectó al 28% de la población, duplicándose prácticamente en el invierno ($S-25-OHD \leq 25$ nmol/l). Aun así la situación fue mejor que la que tenían las italianas de edad avanzada y los participantes del SENECA al final del invierno, en donde el 76% (Isaia *et al.*, 2003) y el 70% (Carbajal *et al.*, 1993) de la población, respectivamente, presentaban niveles de $S-25-OHD < 30$ nmol/l. Por el contrario, los participantes españoles de 65-74 años del estudio EVOS estaban en mejor situación que nuestras participantes ya que únicamente el 12% en verano/otoño y el 40% en invierno/primavera presentaron deficiencia de vitamina D (Gómez-Alonso *et al.*, 2003). El mejor estatus lo encontramos en un estudio realizado en el estado de Nebraska, situado a la misma latitud que España, en donde ninguna mujer de edad avanzada presentó deficiencia de vitamina D (Rapuri *et al.*, 2002). En

Discusión de los resultados

nuestro estudio, la insuficiencia de vitamina D afectó en torno al 80% de la población en ambas estaciones (Tabla 4.52).

Docio y colaboradores, 1998, indicaron que a 42° latitud norte (42°N), latitud en la que viven más de la mitad de las participantes de edad avanzada de este estudio, la síntesis endógena durante el invierno puede no ser suficiente.

La deficiencia y, principalmente, insuficiencia de vitamina D en países soleados (Argentina, Líbano, Arabia Saudí y Australia) como España, es mayor de la que cabría haber esperado en un principio. En un estudio llevado a cabo en Buenos Aires (34°S), Argentina, el 7,1% de los participantes de 70 a 79 años en verano y el 8,0% en invierno, presentaron deficiencia de vitamina D mientras que la prevalencia de insuficiencia (S-25-OHD= 25-50 nmol/l) fue del 28,5% en verano y 42,3% en invierno (Fradinger y Zanchetta, 1999).

En el estudio australiano GEELONG OSTEOPOROSIS se detectó deficiencia de vitamina D ligera (S-25-OHD= 25-49 nmol/l) o moderada (S-25-OHD= 12,5-24 nmol/l) en una de cada tres australianas (20-92 años) durante el verano y en una de cada dos durante el invierno. Además, casi la mitad de las personas que vivían en residencias de ancianos presentaban deficiencia de vitamina D ligera (Ebeling, 2005).

También se han descrito bajos niveles de vitamina D en adultos del Líbano y Arabia Saudí, debido principalmente a la baja exposición solar, a la carencia de alimentos fortificados y a los hábitos culturales y religiosos a la hora de vestir (Fuleihan *et al.*, 2001).

La frecuencia de deficiencia de vitamina D depende de la estación del año y del límite de referencia superior de deficiencia que se tome. En la tabla 5.1. aparecen recogidos estudios sobre el estatus de vitamina D en PEA, principalmente mujeres, de vida independiente, procedentes de varios países europeos y realizados en distintas épocas del año. De un estudio a otro varía el valor límite que define la deficiencia de vitamina D (12,5-30 nmol/l 25-OHD). Durante el invierno, países como Francia (39%), Irlanda (50%), Islandia (13%) e Italia (51%) tuvieron menor prevalencia de deficiencia de vitamina D que la hallada en nuestro estudio. Por lo tanto, los países con mayor deficiencia de vitamina D fueron España e Italia, siendo los hábitos y la actitud ante la exposición solar quienes imposibilitaron alcanzar un estatus adecuado.

Tabla 5.1. Estudios sobre el estatus de vitamina D en personas de edad avanzada de vida independiente procedentes de varios países europeos

País	Estudio	Género	Edad Media (SD)	n	S-25OHD Media (SD) (nmol/l)	Límite de referencia superior	Deficiencia vitamina D (%)	Estación
Austria	Kudlacek <i>et al.</i> , 2003	M	>60	65	40 (27)	30	-	Invierno
Francia	Chapuy <i>et al.</i> , 1996	M	80 (3)	440	43 (25)	30	39	Invierno
Holanda	Lips <i>et al.</i> , 1987	M, H	76 (4)	74	33 (14)	20	16	Todas
Irlanda	McKenna <i>et al.</i> , 1985	M, H	69 (5)	30	21	25	50	Invierno
Islandia	Sigurdsson <i>et al.</i> , 2000	M	70	308	51 (22)	30	13	Invierno
Italia	Bettica <i>et al.</i> , 1999	M	41-80*	570	46 (21)	30	51 ^a 17 ^a	Invierno Verano
Suiza	Melin <i>et al.</i> , 1999	M	85 (4)	81	65 (30)	25	-	Primavera

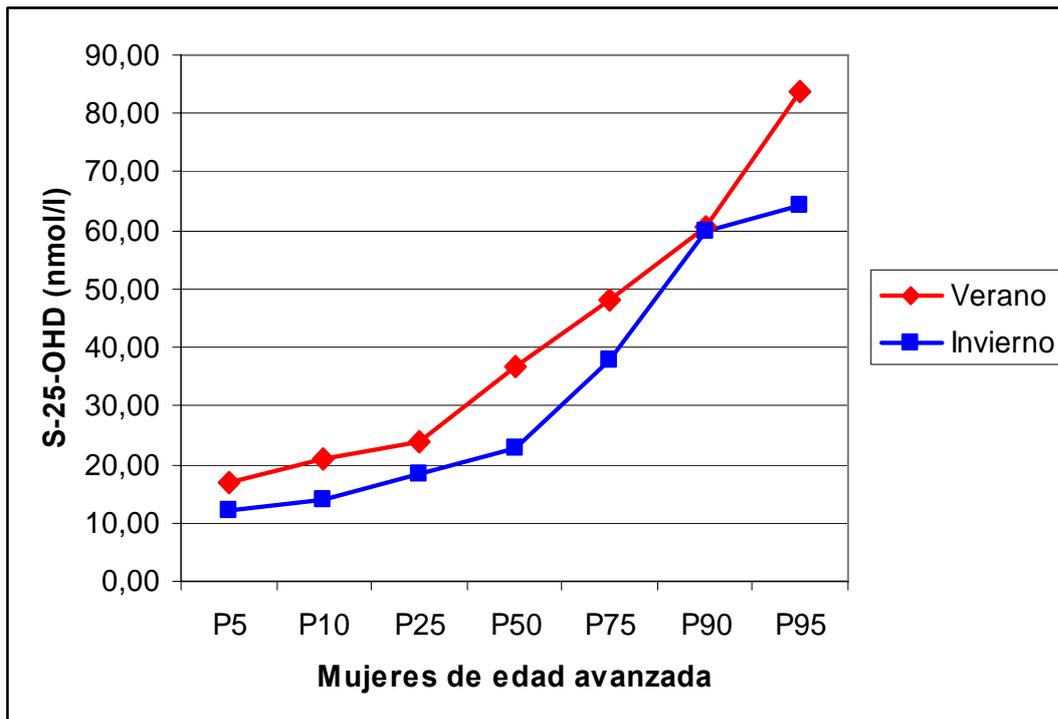
*Rango

^a Resultados de las PEA

M: mujer, H: hombre

Únicamente, el 20% (P80= 50,71 nmol/l) y el 15% (P85= 51,91 nmol/l) de la población, en verano e invierno respectivamente, tienen un estatus adecuado de vitamina D (S-25OHD>50nmol/l). Más de la cuarta parte de la población en verano (P25= 23,78 nmol/l) y más de la mitad en invierno (P50= 22,75 nmol/l) presentan deficiencia de vitamina D (Gráfico 5.7).

Gráfico 5.7. Distribución de la concentración sérica de vitamina D (nmol/l)



De forma significativa ($p < 0,001$), el 40% de las mujeres de edad avanzada empeoró su estatus al pasar del verano al invierno (10,4% evolucionó a un estatus insuficiente y el 29,2% pasó de estatus insuficiente a deficiente), mientras que más de la mitad de la muestra no modificó su estatus al cambiar de estación (25% estatus deficiente, 16,7% estatus insuficiente y 12,5% estatus adecuado de vitamina D). Únicamente 3 mujeres mejoraron su estatus debido a que tomaron medicamentos que modificaron sus niveles de 25-OHD disminuyéndolos en verano o aumentándolos en invierno (suplementos de vitamina D y difosfonatos) (Tabla 4.53).

Un gran número de estudios independientes realizados a nivel mundial han mostrado que las personas de edad avanzada con frecuencia tienen bajas concentraciones séricas de 25-OHD junto con altos niveles de PTH (Lips, 2001). De forma repetida se ha visto que los sujetos sanos de vida independiente tienen mayores concentraciones de 25-OHD que los pacientes de los hospitales o residencias de ancianos, lo que muestra un incremento en la dependencia que las personas de edad avanzada institucionalizadas tienen de los alimentos con vitamina D (Ovesen *et al.*, 2003a).

Ingestas de vitamina D y calcio

Las ingestas dietéticas medias de vitamina D fueron de $5,17 \pm 4,84$ $\mu\text{g}/\text{día}$ en verano y $4,70 \pm 4,72$ $\mu\text{g}/\text{día}$ en invierno, no habiendo diferencias significativas ($p=0,9$) mientras que las de calcio fueron 1377 ± 681 $\text{mg}/\text{día}$ en verano y 1073 ± 481 $\text{mg}/\text{día}$

en invierno, habiendo diferencias significativas ($p=0,002$) (Tabla 4.54 y 4.55). En verano e invierno, únicamente se cubrieron el 34,5% y el 31,3%, respectivamente, de las IR de vitamina D (15 $\mu\text{g}/\text{día}$), mientras que se superaron con creces (172% en verano y 134% en invierno) las IR de calcio (800 $\text{mg}/\text{día}$) (Moreiras *et al.*, 2005). Si tenemos en cuenta las IR de calcio que para los españoles de edad avanzada hacen otros autores -1000 $\text{mg}/\text{día}$ (Arbonés *et al.*, 2003) y 1300 $\text{mg}/\text{día}$ (Carbajal, 2001)-, en el verano si se cubrirían el 100% de las IR no siendo así en invierno.

Peores ingestas de vitamina D registraron las suizas (<2,5 $\mu\text{g}/\text{día}$) (Melin *et al.*, 1999) y las participantes españolas del SENECA (2,1 \pm 2,9 $\mu\text{g}/\text{día}$) (Moreiras *et al.*, 1993b).

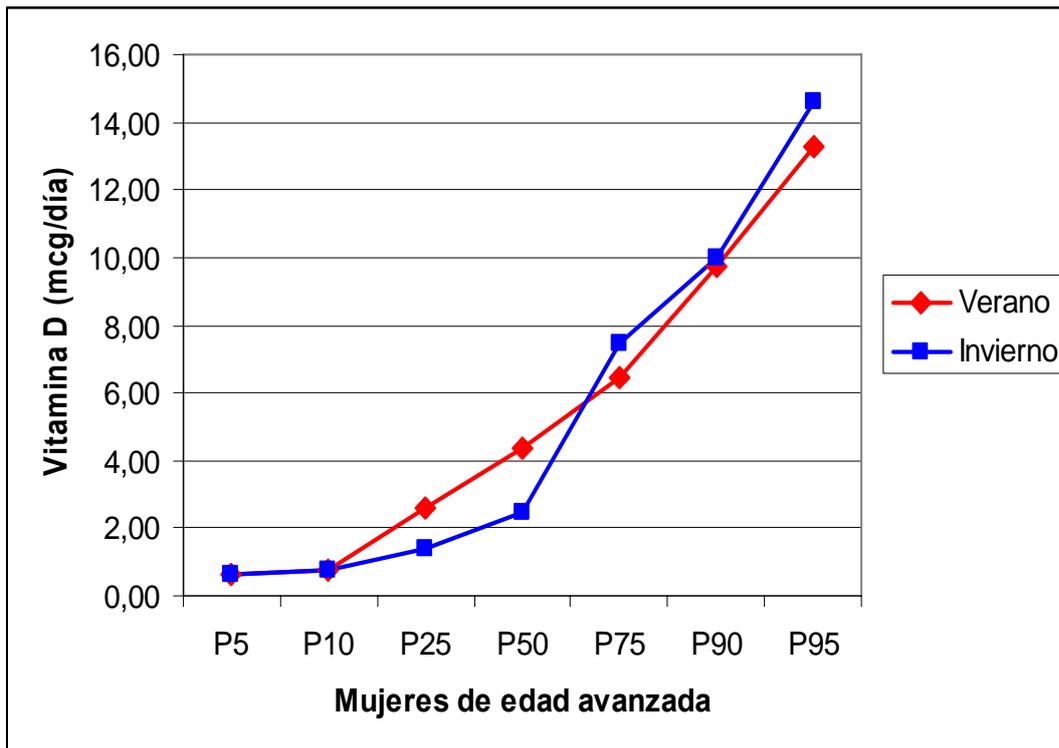
En 2002, Nakamura y colaboradores realizaron un estudio dietético para determinar la ingesta de vitamina D de un grupo de japoneses de edad avanzada institucionalizados. El estudio duró 4 meses, siendo el pescado, las setas, los huevos y la carne los alimentos ricos en vitamina D presentes en la dieta. La ingesta media de vitamina D fue de 7,10 $\mu\text{g}/\text{día}$ (ingesta superior a la de nuestra población), cubriendo el 70% de las IR (10 $\mu\text{g}/\text{día}$) para los japoneses de este grupo de edad.

Como ya se ha comentado, las mujeres de edad avanzada tuvieron una alta ingesta de calcio, sobre todo si la comparamos con las ingestas recogidas en otros estudios como el EDIPOS (mujeres: 569 \pm 338 $\text{mg}/\text{día}$ de Ca) (Chapuy *et al.*, 1996), SENECA (mujeres: 1005 \pm 485 $\text{mg}/\text{día}$ de Ca) (Moreiras *et al.*, 1993b) o el estudio llevado a cabo por Melin y colaboradores, 1999, en Suiza (mujeres: 521 \pm 217 $\text{mg}/\text{día}$ de Ca).

Más del 95% de la población (98% en verano y 96% en invierno) no alcanzó las IR de vitamina D (15 $\mu\text{g}/\text{día}$). Ni siquiera la mitad de la población ingirió la mitad de las IR ($P50_{\text{verano}} = 4,39$ $\mu\text{g}/\text{día}$ y $P50_{\text{invierno}} = 2,45$ $\mu\text{g}/\text{día}$), siendo menor la ingesta en invierno, época en la cual la dieta adquiere más importancia como fuente de vitamina D al estar comprometida la síntesis cutánea (Gráfico 5.8).

Peores resultados se encontraron en un estudio realizado en Nebraska, en donde el 80% de las participantes consumía menos de 5 $\mu\text{g}/\text{día}$ de vitamina D no habiendo diferencias, al igual que en nuestro estudio, entre la ingesta de vitamina D del verano y del invierno (Rapuri *et al.*, 2002).

Gráfico 5.8. Distribución de la ingesta dietética de vitamina D ($\mu\text{g}/\text{día}$)



Fuentes dietéticas de vitamina D

Tanto en invierno como en verano, el ranking de las principales fuentes dietéticas de vitamina D fue el mismo, al igual que ocurría en las adolescentes. La principal fuente dietética fue el pescado (87% en verano y 83% en invierno), a expensas principalmente del pescado graso, seguido de los huevos (7% en verano y 8% en invierno) y de los cereales de desayuno (4% en verano y 6% en invierno). La leche y los productos lácteos solamente aportaron el 2% (Gráfico 4.2).

Como ya se comentó al hablar del pescado como principal fuente de vitamina D en las adolescentes, aunque en verano y en invierno la principal fuente dietética de vitamina D fue el pescado (con porcentajes muy similares), hay que tener en cuenta que en las tablas de composición de alimentos no queda reflejada la variación estacional que sufre la vitamina D en este alimento; por lo que, realmente en verano, el pescado contribuiría en mayor medida (mayor porcentaje) a la ingesta de vitamina D que lo que reflejan las tablas, y al contrario en invierno.

En otro estudio realizado con población española (Moreiras *et al.*, 1993b), la principal fuente dietética de vitamina D también fue el pescado graso, que representaba el 62% de la ingesta de vitamina D (aunque es importante tener en cuenta que el estudio se realizó en invierno, por lo que la cantidad de vitamina D está sobreestimada), seguido de los huevos (20%). Los productos lácteos sólo aportaron el 8%.

El pescado es también la principal fuente dietética de vitamina D para los japoneses de edad avanzada, siendo el salmón (10-32 μg de vitamina D/100g) el pescado más consumido. Atendiendo a la riqueza en vitamina D de estos y otros pescados, puede afirmarse la importantísima contribución al estatus en vitamina D de los japoneses (Nakamura *et al.*, 2002).

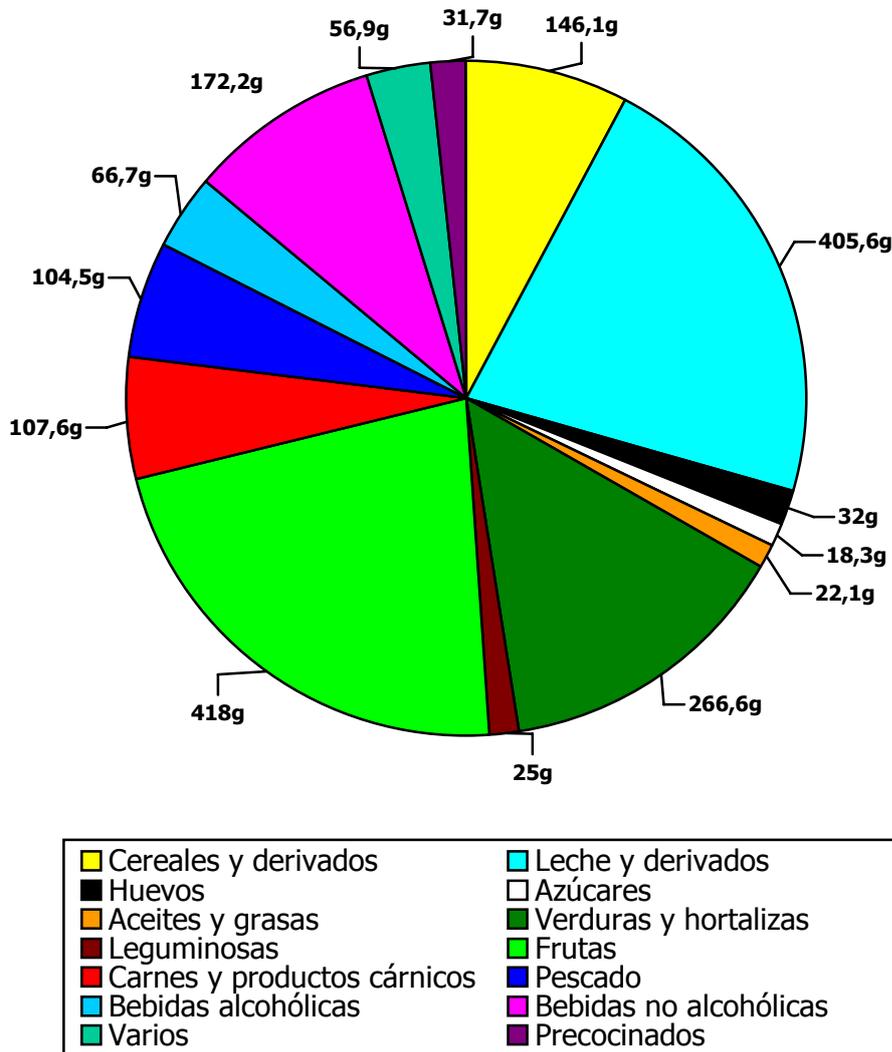
Consumo de alimentos

Las medias del consumo de los distintos grupos de alimentos aparecen recogidas en la tabla 4.56 y en el gráfico 5.9. Entre los grupos más utilizados aparecen las frutas (418 \pm 281,6 g/día) y verduras y hortalizas (266,6 \pm 132,1 g/día). El consumo de carnes y productos cárnicos (107,6 \pm 52 g/día) y pescado (104,5 \pm 59,6 g/día) fue muy similar. Otro grupo de alimentos con un importante consumo fue el de leche y derivados (402,6 \pm 166 g/día) que apareció en segundo lugar, después de las frutas.

Al comparar estas ingestas con las de las participantes (71-76 años) españolas del estudio base SENECA, realizado en 1989, se observan diferencias en el patrón de consumo. Por un lado, las participantes de nuestro estudio ingirieron más pescado, huevos (32 \pm 21,7 g/día), azúcares (18,3 \pm 14,2 g/día) y frutas que las del SENECA (pescado= 92 \pm 66 g/día, huevos= 24,7 \pm 20,6 g/día, azúcares= 13,6 \pm 15,2 g/día y frutas= 392 \pm 261 g/día) mientras que por otro lado, consumen menos cereales (146,1 \pm 97,8 g/día), leche y productos lácteos, aceites y grasas (22,1 \pm 12,9 g/día), verduras y hortalizas y carnes y productos cárnicos que las del SENECA (cereales= 263 \pm 153 g/día, leche y productos lácteos= 422 \pm 278 g/día, aceites y grasas= 55 \pm 34,7 g/día, verduras y hortalizas= 358 \pm 226 g/día y carnes y productos cárnicos= 112 \pm 61 g/día). La ingesta de bebidas alcohólicas fue similar (OPTIFORD= 66,7 \pm 45 g/día y SENECA= 67 \pm 105 g/día) (del Pozo *et al.*, 2003).

Discusión de los resultados

Gráfico 5.9. Consumo de alimentos (g/día)



Contribución de la exposición solar al estatus de vitamina D

Las mujeres de edad avanzada que salen al exterior todos los días en los meses de sol tienen mayores niveles de S-25-OHD (38,46 nmol/l) que las que sólo salen algunos días (33,18 nmol/l) ($p=0,52$) (Tabla 4.57).

Aunque no es significativo ($p=0,22$), posiblemente debido a la diferencia en los tamaños muestrales de las distintas categorías, la concentración de S-25-OHD, al igual que en el caso de las adolescentes, fue mayor en las mujeres a las que "les gustaba estar frecuentemente al sol" (51,64 nmol/l) que en las que "se ponían a veces al sol" (35,71 nmol/l) o "evitaban ponerse al sol" (37,58 nmol/l), teniendo estos dos últimos grupos un estatus insuficiente (Tabla 4.58). En el estudio SENECA sí que hubo diferencias significativas ($p<0,05$) en los niveles de vitamina D entre las personas que habitualmente evitaban el sol ($21,3 \pm 4,3$ nmol/l) y las que dijeron estar al sol siempre que fuera posible ($31,3 \pm 15,6$ nmol/l) (Moreiras *et al.*, 1992). Igualmente, las que

salían con ropa de manga corta presentaban mayores niveles (34 ± 27 nmol/l) que las que lo hacían con ropa de manga larga (20 ± 16 nmol/l) (Carbajal *et al.*, 1993).

En un estudio en el que participaron mujeres perimenopáusicas danesas (Brot *et al.*, 2001) encontraron el mismo comportamiento, es decir, las participantes que se exponían regularmente al sol, siempre tenían mayores niveles de S-25-OHD que las que se exponían ocasionalmente, y éstas a su vez, mayores niveles que las que evitaban el sol.

Factores que influyen en el estatus de vitamina D

Se estudió la influencia de distintas variables sobre la concentración de S-25-OHD, para lo cual se dividió a la muestra en tres grupos: S-25-OHD \leq 25 nmol/l, S-25-OHD= 25,1-50 nmol/l y S-25-OHD $>$ 50 nmol/l (Tabla 4.59 y 4.60).

A mayor exposición solar (valor del dosímetro) mayor concentración de S-25-OHD, apreciándose diferencias entre los valores de las participantes del grupo S-25-OHD \leq 25 nmol/l y S-25-OHD $>$ 50 nmol/l ($p=0,01$). También existe relación directa entre el número de horas al aire libre y S-25-OHD ($p=0,09$), entre las participantes del grupo S-25-OHD \leq 25 nmol/l y S-25-OHD $>$ 50 nmol/l. Otros autores (Dawson-Hughes *et al.*, 1997; Melin *et al.*, 1999), también hallaron relación directa y significativa entre el número de horas al aire libre y los niveles de S-25-OHD de las PEA, e incluso, Isaia y colaboradores, 2003, encontraron correlación muy significativa ($p<0,0001$) entre los niveles de S-25OHD y la actitud ante la exposición solar (la exposición al sol fue categorizada en una escala, dando la mínima puntuación a "evitar la exposición solar" y dando la máxima a la "exposición diaria de 30 minutos al sol").

El mismo comportamiento observaron Lips y colaboradores, 1987, en holandeses de edad avanzada y de vida independiente: a mayor exposición solar y tiempo al aire libre, mayor concentración de 25-OHD ($p<0,005$). En el estudio SENECA también se observó una relación positiva y significativa entre las horas dedicadas a pasear y los niveles de vitamina D. De hecho, las mujeres que habitualmente paseaban dos horas al día tenían cifras significativamente ($p<0,01$) mayores ($27,7 \pm 15,6$ nmol/l) que aquellas que no paseaban ($16,6 \pm 14,3$ nmol/l) (Carbajal *et al.*, 1993).

Por otro lado, Nakamura y colaboradores, 2000, no encontraron relación entre la exposición solar y el estatus de vitamina D de un grupo de japonesas postmenopáusicas aunque hay que tener en cuenta que el estudio se realizó durante el invierno.

En ambas visitas se aprecia una ligera tendencia, no significativa, a aumentar la concentración sérica de 25-OHD al mismo tiempo que disminuye el IMC. Por otro lado, en el verano, al disminuir el porcentaje de grasa corporal aumenta la concentración sérica de 25-OHD ($p=0,39$). De manera más concluyente, Arunabh y colaboradores,

Discusión de los resultados

2003, indicaron que el porcentaje de grasa corporal estaba inversamente relacionado con los niveles de S-25-OHD de las mujeres sanas (20-80 años). Este comportamiento se ha visto en otros estudios en donde las obesas tienen menores niveles de vitamina D que las mujeres con normopeso o sobrepeso (Hart, 2005). En el invierno, no se observó esta tendencia.

En verano, los niveles de PTH sérica disminuyeron de forma muy significativa ($p=0,0001$) al aumentar la concentración sérica de 25-OHD, siendo distintos los tres grupos entre sí. Al igual que en otros estudios (Quesada *et al.*, 1989; Dawson-Hughes *et al.*, 1997; Tangpricha *et al.*, 2002; Isaia *et al.*, 2003), al final del invierno, hubo una relación inversa entre la PTH y los niveles de S-25-OHD, aunque de forma menos significativa ($p=0,03$) y con diferencias sólo entre las participantes con menor y mayor concentración sérica de 25-OHD.

En ambas visitas hubo correlación directa entre la ingesta de calcio y los niveles de S-25-OHD ($p_{\text{verano}}=0,46$ y $p_{\text{invierno}}=0,71$), correlación también encontrada en otros estudios (Quesada *et al.*, 1989; Isaia *et al.*, 2003).

En cuanto a la ingesta de vitamina D, la relación existente entre la misma y la concentración de S-25-OHD no sigue una tendencia clara, a mayor ingesta de vitamina D mayores niveles de S-25-OHD hasta llegar a 50 nmol/l, a partir del cual la tendencia no se mantiene ($p_{\text{verano}}=0,50$ y $p_{\text{invierno}}=0,86$). No es posible afirmar si existe relación directa entre la ingesta de vitamina D y sus concentraciones en sangre, posiblemente debido a que la contribución prioritaria de la radiación solar a la síntesis endógena de vitamina D enmascara los resultados.

Aunque hay autores (Moreiras *et al.*, 1992; Carbajal *et al.*, 1993) que llegaron a la misma conclusión, otros, por el contrario, sí encontraron relación entre la ingesta de vitamina D y los niveles de S-25-OHD. La Encuesta Nacional Británica sobre Dieta y Nutrición realizada a sujetos mayores de 65 años de edad encontró que los individuos no institucionalizados tenían una fuerte asociación ($p<0,0001$) entre la concentración de 25-OHD y la ingesta de vitamina D en otoño, invierno y primavera, pero no durante el verano (Bates *et al.*, 2003). Dawson-Hughes y colaboradores, 1997, también vieron una relación positiva ($p=0,002$) entre la ingesta de vitamina D y los niveles de calcidiol de las PEA residentes en Boston durante el invierno. Esto puede ser debido a que los autores que no encontraron relación estudiaban poblaciones que vivían en países soleados y, por tanto, el sol era la principal fuente de vitamina D, ya que hay que tener en cuenta que Bates y colaboradores hicieron el estudio en Reino Unido, país poco soleado, y que sólo encontraron asociación en los meses no soleados.

Al igual que ocurría con las adolescentes, existe una relación directa entre los niveles de calcio sérico y S-25-OHD ($p=0,18$) y una relación inversa entre los niveles de fosfato sérico y S-25-OHD, aunque no significativa.

En verano, las mujeres de edad avanzada que consumían metabolitos activos de la vitamina D (25-OHD y 1,25-(OH)₂D) o difosfonatos tuvieron, significativamente ($p_{\text{metabolitos}}=0,02$ y $p_{\text{difosfonatos}}=0,01$), mayores niveles de S-25-OHD (426,00 nmol/l y 82,17 nmol/l, respectivamente) que las que no los tomaban (no toman metabolitos= 36,25 nmol/l; no toman difosfonatos= 35,77 nmol/l). En el invierno continuó la misma tendencia entre las consumidoras de difosfonatos ($p=0,03$) (Tabla 4.61).

Aunque no de forma significativa, las mujeres que tomaban anticoagulantes presentaron menores niveles de S-25-OHD que las que no los tomaban, todo lo contrario que entre las que tomaban calcitonina.

Hay estudios que constatan que la corticoterapia disminuye las concentraciones séricas de 25-OHD (Duró, 2003) pero en nuestro estudio sólo se dio este comportamiento en la visita de verano.

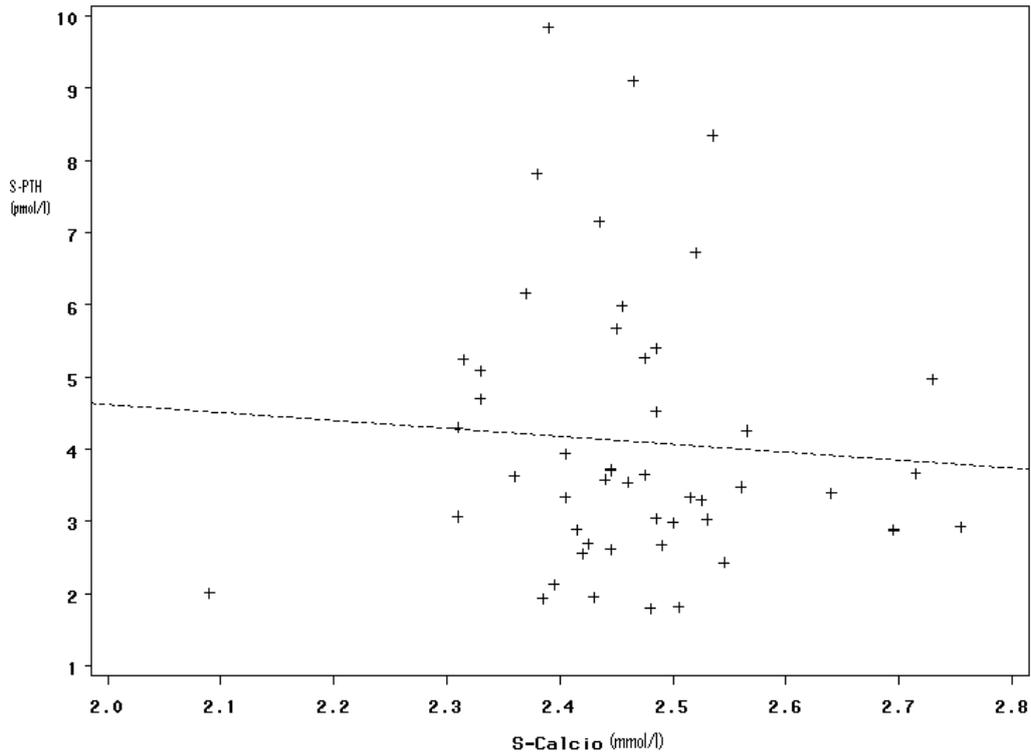
De forma muy significativa ($p_{\text{verano}}=0,0003$ y $p_{\text{invierno}}<0,001$) las mujeres de edad avanzada que tomaban suplementos de vitamina D presentaban mayores concentraciones de S-25-OHD (verano= 69,64 nmol/l e invierno= 55 nmol/l) que las que no los consumían (verano= 36,83 nmol/l e invierno= 25,82 nmol/l) (Tabla 4.62). Kinyamu y colaboradores, 1998, también encontraron niveles más altos de calcidiol entre las mujeres de edad avanzada, participantes en un estudio multirracial, que tomaban suplementos de vitamina D ($87,9 \pm 28,2$ nmol/l frente a $73,6 \pm 23,0$ nmol/l; $p<0,05$).

Según Hunter y colaboradores, 2000, el uso de suplementos de vitamina D no debe ser recomendado, de forma rutinaria, para la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas sanas, menores de 70 años, con niveles normales de vitamina D.

Relación de los niveles séricos de la PTH con el calcio y fosfato séricos

El calcio sérico, al igual que el fosfato sérico, mantiene una relación inversa con la PTH sérica, no pudiendo afirmarse, en ninguno de los dos casos, que sea significativa (Tabla 4.63 y Gráfico 5.10).

Gráfico 5.10. Relación entre la PTH (pmol/l) y el calcio (mmol/l) (invierno)



Relación del calcio sérico con la ingesta de calcio

Al igual que ocurría en las adolescentes, no se encontró relación entre la ingesta de calcio y el calcio sérico ($p=0,28$) (Tabla 4.64).

Influencia de la actividad física sobre la salud ósea

El 38% de las mujeres de edad avanzada que desarrollaban una actividad física ligera tuvo alguna fractura a lo largo de su vida mientras que sólo ocurrió en el 15% de las que desarrollaban una actividad física superior (factor de actividad física $\geq 1,64$) (Tabla 4.65). En estos resultados se puede apreciar el efecto protector que el ejercicio físico tiene sobre las fracturas óseas; concretamente, en mujeres postmenopáusicas (con más de 7 años en esta situación) el ejercicio físico inhibe la pérdida de masa ósea y por tanto previene las fracturas osteoporóticas (Ishikawa-Takata y Ohta, 2003).

5.4 Adolescentes vs mujeres de edad avanzada

Una vez analizados los resultados de cada grupo de edad por separado, se estudiaron las diferencias existentes entre ellos, haciendo especial hincapié en las principales variables relacionadas con el estatus nutricional de vitamina D (Tablas 4.66 y 4.67).

De forma muy significativa ($p < 0,0001$), la exposición solar media (valor del dosímetro) de las adolescentes (1519 J/m^2) fue, aproximadamente, el doble que la de las mujeres de edad avanzada (740 J/m^2). Además, las adolescentes pasaron significativamente ($p = 0,0004$) más tiempo al aire libre (4,7 horas) que las mujeres de edad avanzada (3,4 horas).

En la primera visita del "Estudio de los Cinco Países" del proyecto OPTIFORD (invierno 2002), las adolescentes de los países participantes del norte de Europa (Dinamarca, Finlandia, Irlanda y Polonia) presentaron un estatus medio de vitamina D inferior (alrededor de 10 nmol/l) al de las mujeres de edad (Andersen *et al.*, 2005). Por el contrario, en la muestra española y de forma muy significativa ($p < 0,0001$), las adolescentes ($61,55 \text{ nmol/l}$ en verano y $45,81 \text{ nmol/l}$ en invierno) tuvieron mejor estatus en vitamina D que las mujeres de edad avanzada ($40,32 \text{ nmol/l}$ en verano y $30,08 \text{ nmol/l}$ en invierno), siendo la diferencia entre los estatus medios superior a la encontrada por Andersen y colaboradores ($21,23 \text{ nmol/l}$ en verano y $15,73 \text{ nmol/l}$ en invierno).

En un estudio realizado en Massachussets a individuos mayores de 18 años, se encontró que los sujetos con mayor variación estacional en los niveles de 25-OHD eran los del grupo de 18 a 29 años (Tangpricha *et al.*, 2002). En nuestro caso, son también las adolescentes las que tienen mayor variación en los niveles de S-25-OHD ($-15,01 \text{ nmol/l}$) al pasar del verano al invierno.

En ambas visitas y de forma muy significativa ($p < 0,0001$), las mujeres de edad avanzada tuvieron mayores concentraciones séricas de PTH ($4,09 \text{ pmol/l}$ en verano y $4,10 \text{ pmol/l}$ en invierno) que las adolescentes ($2,54 \text{ pmol/l}$ en verano y $2,33 \text{ pmol/l}$ en invierno).

Al igual que en otros estudios realizados con distintos grupos de edad, se observa que con la edad se incrementa la concentración sérica de PTH (Kinyamu *et al.*, 1997) y disminuyen los niveles de S-25-OHD (Dubbelman *et al.*, 1993; Cioffi *et al.*, 2000). Esto puede ser debido a la menor capacidad de síntesis cutánea de vitamina D, al menor tiempo de exposición solar, a la utilización de vestimentas que cubren una mayor área corporal y/o a la actitud hacia la exposición solar (evitar o no ponerse al sol) que tienen las PEA.

Existen diferencias muy significativas ($p < 0,0001$) en la actitud ante la exposición solar durante el verano entre las adolescentes y las mujeres de edad

Discusión de los resultados

avanzada. Mientras que el 57% de las mujeres de edad *"evitaba ponerse al sol"* al 40% de las adolescentes *"le gustaba estar frecuentemente al sol"*. Además, hay más adolescentes (49%) que *"a veces se ponían al sol"* que mujeres de edad avanzada (32%), repercutiendo todo ello en el estatus de vitamina D.

Por otro lado no hubo diferencias significativas en las ingestas de vitamina D y calcio, en ninguna de las dos visitas.

5.5 Estudio de los Cinco Países: proyecto OPTIFORD

El "Estudio de los Cinco Países", perteneciente al proyecto OPTIFORD, fue llevado a cabo en mujeres adolescentes y de edad avanzada de cinco países europeos (Dinamarca, España, Finlandia, Irlanda y Polonia), siendo España el único país mediterráneo y del sur de Europa. Se realizaron tres contactos (invierno 2002, verano 2002 e invierno 2003) a intervalos de seis meses, incorporándose España en el segundo contacto.

Descripción de la población objeto de estudio

Se planeó que la muestra teórica, en todos los países participantes, estuviese constituida por 50 mujeres de cada grupo de edad (250 adolescentes y 250 mujeres de edad avanzada). Pero, finalmente, la muestra real estuvo constituida por 264 mujeres de edad avanzada, con edades comprendidas entre los 70 y 74 años, y por 229 mujeres adolescentes con edades comprendidas entre los 11 y 13 años (Tabla 4.68).

Todos los países participantes en el estudio obtuvieron la autorización del comité ético competente. Las adolescentes y mujeres de edad seleccionadas recibieron una carta invitándolas a participar en el estudio e informándoles detalladamente sobre los objetivos y el alcance del estudio. No se siguió ningún criterio de exclusión. Todas las personas que mostraron interés por participar y dieron su consentimiento previo de participación - y en el caso de las menores también sus tutores- fueron incluidas en el estudio.

Estatus nutricional de vitamina D

Desde los años 80 numerosos estudios procedentes de países de todo el mundo han demostrado que el estatus de vitamina D presenta una variación estacional (McKenna, 1992; Van der Wielen *et al.*, 1995; Docio *et al.*, 1998; Fradinger y Zanchetta, 1999; Brot *et al.*, 2001). Tanto las concentraciones séricas de 25-OHD como los biomarcadores del recambio óseo están elevados al final del verano y disminuyen durante el invierno, mientras que la concentración de PTH tiende a incrementarse durante el invierno (Ovesen *et al.*, 2003a).

McKenna, 1992, examinó el estatus de vitamina D de jóvenes y personas de edad de distintas partes del mundo, para lo cual se basó en las concentraciones séricas de 25-OHD de 117 estudios procedentes de 27 regiones y encontró una gran variabilidad geográfica en el estatus de estos colectivos. Cuando los resultados fueron posteriormente agrupados de acuerdo a tres áreas geográficas (Norteamérica, Escandinavia y Europa Central y Occidental) se encontró que las concentraciones séricas de 25-OHD, durante el invierno, eran, de forma muy marcada, mayores en EEUU, Canadá y Escandinavia que en el resto de Europa. Esta diferencia podría ser

explicada, al menos en parte, por la mayor ingesta de vitamina D procedente de alimentos fortificados y suplementos en Norteamérica y Escandinavia.

Para ambos grupos de edad, se han encontrado grandes diferencias en el estatus en vitamina D entre distintos países (McKenna, 1992; Van der Wielen *et al.*, 1995; Chapuy *et al.*, 1996; Kristinsson *et al.*, 1998; Melin *et al.*, 1999; Kudlacek *et al.*, 2003), sin embargo, las conclusiones de las diferencias regionales basadas en la comparación de las concentraciones de S-25-OHD son cuestionables debido a la falta de estandarización entre métodos y a las variaciones interlaboratorio (Lips *et al.*, 1999; Heaney, 2000; Ovesen *et al.*, 2003a; Lips *et al.*, 2004). Este problema queda solventado en el proyecto OPTIFORD al realizarse las determinaciones de todos los países con los mismos métodos analíticos y en los mismos laboratorios centrales.

De forma muy significativa ($p < 0,0001$), los niveles de S-25-OHD mostraron una gran variación estacional (Tablas 4.69 y 4.70) tanto en las adolescentes como en las mujeres de edad avanzada de todos los países, salvo en el caso de las adolescentes irlandesas ($p = 0,17$) y las españolas de edad avanzada ($p = 0,002$). Los valores medios más bajos de S-25-OHD de las adolescentes se encontraron en invierno, concretamente, en Irlanda ($31,9 \pm 10,6$ nmol/l), Dinamarca ($33,5 \pm 16,3$ nmol/l) y Polonia ($33,7 \pm 11,5$ nmol/l), mientras que los más altos se encontraron en verano en Irlanda ($66,2 \pm 14,9$ nmol/l), Polonia ($61,9 \pm 13,0$ nmol/l) y España ($61,6 \pm 12,9$ nmol/l), aunque hay que destacar que todos los países en verano tuvieron S-25-OHD > 60 nmol/l. Las adolescentes españolas fueron las que tuvieron las mayores concentraciones medias de S-25-OHD en invierno ($45,8 \pm 9,3$ nmol/l).

También en el caso de las mujeres de edad, los valores medios más bajos de S-25-OHD se encontraron en invierno, concretamente en países geográficamente tan distantes como España ($30,1 \pm 17,4$ nmol/l) y Polonia ($38,1 \pm 17,2$ nmol/l) mientras que los más altos se encontraron en verano en Dinamarca ($66,2 \pm 18,1$ nmol/l) e Irlanda ($59,7 \pm 20,0$ nmol/l). Las españolas de edad avanzada fueron las que tuvieron peor estatus de vitamina D en ambas visitas y las únicas que no tuvieron niveles de S-25-OHD por encima de 50 nmol/l en verano ($40,3 \pm 20,4$ nmol/l). En el verano el estatus de vitamina D, en ambos grupos de edad, mejoró en todos los países bajo la influencia de las radiaciones solares UV.

Al igual que ocurre en este estudio con las mujeres de edad avanzada, en el estudio SENECA, las concentraciones medias de S-25-OHD más bajas se observaron en España (y también en Grecia), debido a que las personas de edad, aun viviendo en un país soleado, evitaban exponerse al sol, además de que en el resto de los países participantes del proyecto ya se consumían alimentos enriquecidos con vitamina D (Moreiras *et al.*, 1992; Van der Wielen *et al.*, 1995).

Por otro lado, Dubbelman y colaboradores, 1993, encontraron mayor concentración de S-25OHD en las holandesas caucásicas de edad avanzada

emigradas a las Antillas Neerlandesas (zonas muy soleadas) que en las que vivían en Holanda, situada a una latitud más septentrional que las Antillas.

Al final del invierno de 2002, las participantes de los países del norte de Europa de este estudio presentaban un estatus bajo en vitamina D. El 37% de las adolescentes tenía concentraciones séricas de 25-OHD inferiores a 25 nmol/l y el 92% inferiores a 50 nmol/l. En el caso de las mujeres de edad avanzada, los porcentajes fueron de 17% y 67%, respectivamente (Andersen *et al.*, 2005). Al comparar estos resultados con los niveles séricos de las españolas a finales del invierno de 2003, se observa un mejor estatus en el caso de las adolescentes (3% deficiencia y 63% insuficiencia) (Tabla 4.22) no siendo así en el de las mujeres de edad (54% deficiencia y 81% insuficiencia) (Tabla 4.52). Además, en los países del norte las adolescentes presentaron peor estatus de vitamina D que las mujeres de edad avanzada, todo lo contrario que en España.

Exposición solar

A través de la exposición solar casual se cubre la mayor parte de los requerimientos de vitamina D de la población (Holick, 1996). Sin embargo, la síntesis cutánea de vitamina D puede no compensar la baja ingesta nutricional registrada en Europa, sobre todo en invierno, ya que ésta está situada en una latitud alta, aproximadamente de 40°N (Madrid, España) a 64°N (Reykjavik, Islandia). En Boston, EEUU (latitud 42°N), la fotosíntesis de la previtamina D es prácticamente imposible durante los meses de invierno (Noviembre-Febrero) y en Edmonton, Canadá (latitud 52°N) la síntesis cutánea de vitamina D se ve disminuida de Octubre a Marzo (Ovesen *et al.*, 2003a). Existen diferencias considerables en la síntesis cutánea de vitamina D entre unas latitudes y otras, siendo más probable desarrollar un estatus bajo en vitamina D en lugares donde los niveles de radiaciones solares UV son bajos durante la mayor parte del año (Kimlin *et al.*, 2003).

Ya que las concentraciones de 25-OHD están afectadas por las horas de exposición solar y su intensidad, las bajas concentraciones podrían deberse a la localización geográfica (tanto altitud como latitud). Una revisión de los diferentes estudios sobre PEA muestra, con pocas excepciones, una relación inversa entre la concentración media de 25-OHD y la latitud (Van der Wielen *et al.*, 1995).

En la tabla 4.71 se hace referencia a la cuestión de si la posición geográfica, determinada por la latitud de las ciudades participantes en el estudio, puede estar asociada con las concentraciones séricas de la 25-OHD. Durante el invierno hubo una tendencia significativa ($p=0,001$), entre los cinco países, al decremento de la concentración sérica de la 25-OHD de las adolescentes al mismo tiempo que se incrementaba la latitud. Por el contrario, la concentración sérica de 25-OHD de las

Discusión de los resultados

mujeres de edad avanzada aumentaba al incrementarse la latitud ($p < 0,001$), siendo España la que presentaba la concentración media más baja.

Contrario a las expectativas, en el estudio SENECA tampoco se encontró asociación inversa entre la latitud y la media de la concentración sérica de la 25-OHD, concretamente, las mujeres de Grecia (21 y 22 nmol/l, según el centro), Italia (24 nmol/l) y España (21 nmol/l) presentaron valores más bajos que Noruega (48 nmol/l) (Van der Wielen *et al.*, 1995).

No hubo diferencias significativas entre países en el tiempo que las participantes pasaban al aire libre en verano. Las adolescentes finlandesas e irlandesas (3,3 horas/día) y las españolas de edad avanzada (3,4 horas/día) fueron las que menos tiempo pasaron al aire libre mientras que las adolescentes españolas (4,7 horas/día) y las danesas de edad avanzada (4,8 horas/día) fueron las que pasaron el mayor tiempo (Tabla 4.72).

La exposición solar y la ingesta de vitamina D son predictores significativos del nivel del estatus de vitamina D (Bachrach, 2000).

Las adolescentes españolas fueron las que registraron mayor exposición solar media ($1519 \pm 832 \text{ J/m}^2$), tras llevar el dosímetro durante una semana en el verano de 2002, seguidas de las danesas ($1266 \pm 886 \text{ J/m}^2$), finlandesas ($1092 \pm 738 \text{ J/m}^2$) e irlandesas ($881 \pm 459 \text{ J/m}^2$) mientras que la más baja fue la de las polacas ($682 \pm 630 \text{ J/m}^2$), casi un 60% menos de exposición solar que las españolas (Gráfico 5.11).

Por otro lado, la mayor exposición solar media de las mujeres de edad avanzada, tras llevar el dosímetro durante la misma época, fue la de las danesas ($1173 \pm 878 \text{ J/m}^2$), seguidas de las finlandesas ($945 \pm 640 \text{ J/m}^2$), españolas ($741 \pm 624 \text{ J/m}^2$) e irlandesas ($733 \pm 689 \text{ J/m}^2$) mientras que la más baja, al igual que en las adolescentes, fue la de las polacas ($697 \pm 500 \text{ J/m}^2$) (Gráfico 5.12).

Gráfico 5.11. Exposición solar (J/m^2) de las adolescentes en verano

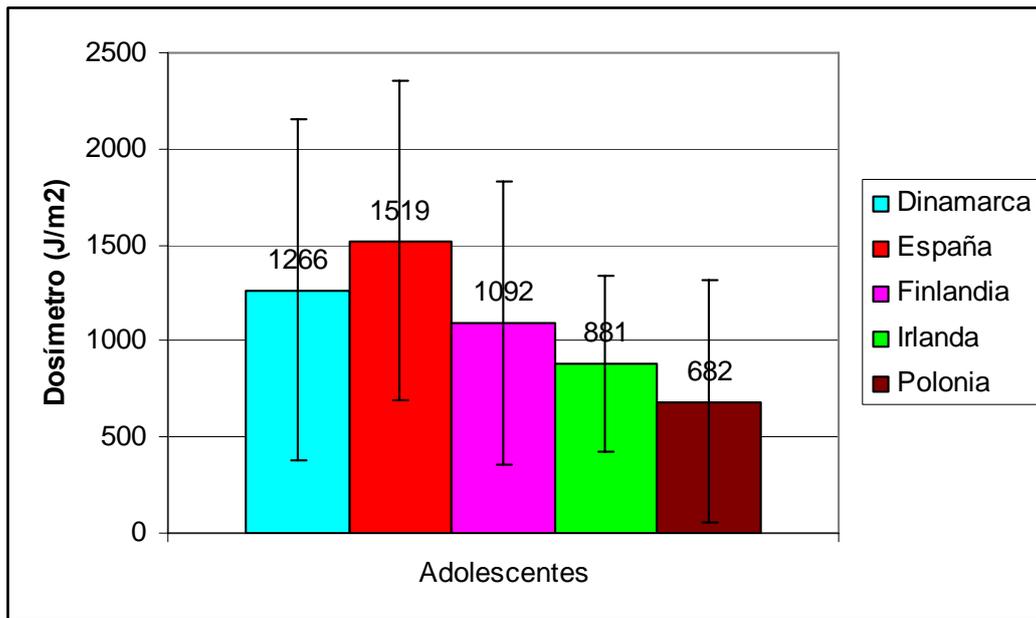
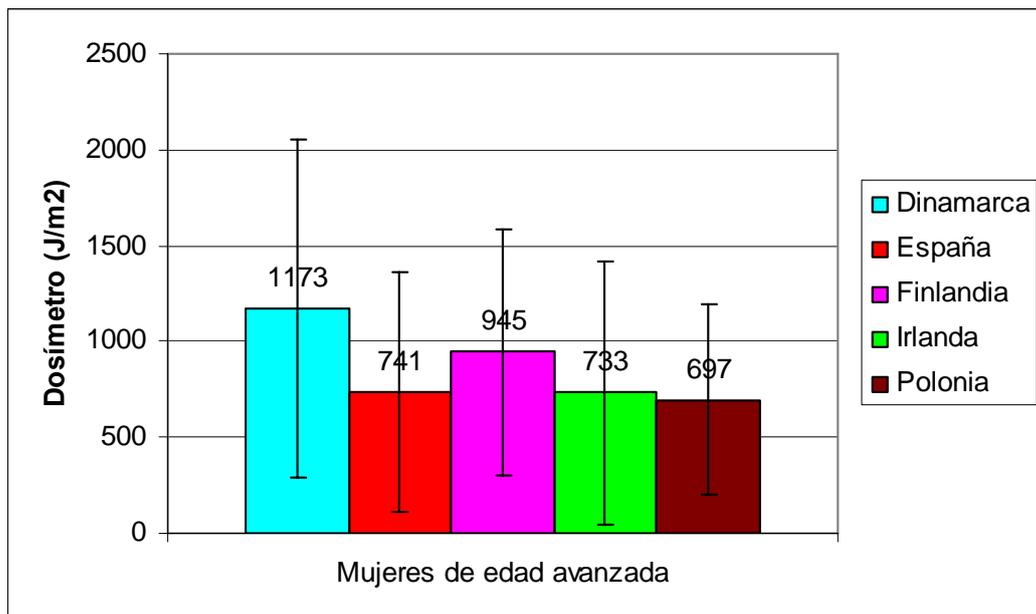


Gráfico 5.12. Exposición solar (J/m^2) de las mujeres de edad en verano



La relación entre la exposición solar individual (J/m^2) y el tiempo medio (horas/día) que pasaron al aire libre entre las 6:00-20:00 horas fue muy significativa ($p < 0,0001$) en las adolescentes danesas y polacas y en las españolas de edad avanzada. En el caso de las adolescentes españolas e irlandesas de edad avanzada, no hubo significación alguna ($p < 0,05$), a diferencia del resto de las participantes (Tabla 4.73).

Discusión de los resultados

Al analizar los hábitos y la actitud ante la exposición solar (Tablas 4.74 y 4.75) se observó que tanto las adolescentes como las mujeres de edad avanzada que evitaban el sol o que no estaban fuera de casa todos los días (exposición solar diaria), tenían menores niveles de S-25-OHD. Habiendo sólo diferencias significativas en el caso de las mujeres de edad.

Ingestas de vitamina D y calcio

En invierno, las mayores ingestas dietéticas medias de vitamina D las registraron las adolescentes españolas ($7,2 \pm 4,2$ $\mu\text{g}/\text{día}$) y las finlandesas de edad avanzada ($11,1 \pm 7,3$ $\mu\text{g}/\text{día}$), mientras que las más bajas correspondieron a las adolescentes danesas y de edad avanzada ($2,6 \pm 1,2$ $\mu\text{g}/\text{día}$ y $3,7 \pm 2,5$ $\mu\text{g}/\text{día}$, respectivamente) (Tabla 4.76), a diferencia que en el estudio SENECA donde las españolas de edad avanzada registraron el menor consumo de vitamina D ($1,3 \pm 1,6$ $\mu\text{g}/\text{día}$) (Moreiras *et al.*, 1992).

La distribución por percentiles de las ingestas de vitamina D y calcio de las participantes del "Estudio de los Cinco Países" aparece recogida en la tabla 4.77. Más del 50% de las adolescentes (excepto España y Finlandia) no alcanzó las IR de 5 $\mu\text{g}/\text{día}$ de vitamina D sugerida en la mayoría de las recomendaciones; las dietas del 50% de las mujeres de edad avanzada, salvo en el caso de Finlandia, contenían significativamente menos vitamina D que los 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ recomendados para este grupo de edad (en España esta recomendación se eleva a 15 $\mu\text{g}/\text{día}$).

En cuanto al calcio, las mayores ingestas dietéticas correspondieron a las adolescentes finlandesas y de edad avanzada (1220 ± 485 mg /día y 1072 ± 465 mg /día, respectivamente) mientras que las polacas fueron las que menor ingesta registraron (605 ± 371 mg /día las adolescentes y 373 ± 194 mg /día las mujeres de edad) (Tabla 4.76).

En otro estudio multicéntrico realizado en 6 países europeos en el que participaban 1160 adolescentes de 11 a 15 años, la ingesta media de calcio variaba entre los 609 mg/día de Italia y los 1267 mg/día de Finlandia (Kardinaal *et al.*, 1999); rango similar al encontrado en nuestro estudio (605 mg/día de Polonia y 1220 mg/día de Finlandia).

Las RDA de calcio para adolescentes de 11-15 años varían de un país a otro: 800 mg/día en Finlandia, 900 mg/día en Dinamarca, 1000 mg/día en España y 1100-1200 mg/día en Polonia (Kardinaal *et al.*, 1999; Moreiras *et al.*, 2005). El 50% de las adolescentes prácticamente cubría las menores recomendaciones (800 mg/día) mientras que sólo el 25% cubría las mayores (1100-1200 mg/día), salvo las adolescentes polacas (P50= 524 mg/día y P75= 696 mg/día), que ni siquiera el 25% de ellas alcanzaba las menores recomendaciones.

El 50% de las españolas, finlandesas e irlandesas de edad avanzada superaron las IR de 800 mg/día, no así las danesas (P50= 545 mg/día) y polacas (P50= 336 mg/día) (Tabla 4.77).

Al igual que en el "Estudio de los Cinco Países" del proyecto OPTIFORD, en el estudio SENECA los datos de las ingestas dietéticas fueron recogidos mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (Van der Wielen *et al.*, 1995). A diferencia de nuestro estudio, en ninguno de los países participantes en el SENECA el P50 de la ingesta dietética de calcio fue inferior a 500 mg/día. Concretamente, el 50% de las participantes de edad avanzada de Polonia, ingirió el doble de calcio (638 mg/día) que sus compatriotas del OPTIFORD (336 mg/día). En el caso de Dinamarca, también se observaron mayores ingestas entre las participantes del SENECA (P10= 647 mg/día y P90= 1774 mg/día) que entre las del OPTIFORD (P10= 231 mg/día y P90= 1170 mg/día) (Cruz *et al.*, 1991).

Fuentes dietéticas de vitamina D

La principal fuente de vitamina D para todas las adolescentes fue el pescado (35-61%) seguido de la carne y derivados cárnicos, salvo para Finlandia, en la que el grupo de las grasas (mantequilla y margarina) ocupaba el segundo lugar. También fueron fuentes de vitamina D la leche y derivados (7-20%) y los huevos (3-8%) (Gráfico 4.3).

Para las mujeres de edad avanzada el pescado también fue la principal fuente de vitamina D (63-74%), con bastante diferencia de la segunda fuente que fueron la carne y derivados cárnicos, salvo para Finlandia, en la que las grasas ocupaban el segundo lugar, al igual que ocurría con las adolescentes finlandesas. También fueron fuentes de vitamina D la leche y derivados (3-9%) y los huevos (2-6%) (Gráfico 4.4).

Las grasas no aportaron vitamina D a la dieta de las españolas, debido al bajo consumo existente de margarina y mantequilla en nuestro país. Dinamarca no recogió información sobre el consumo de este grupo de alimentos debido a lo cual el aporte de vitamina D procedente del mismo no se ha podido determinar. En Dinamarca no están comercializados los cereales enriquecidos por lo que no existe aporte de vitamina D procedente de este grupo de alimentos.

Para los japoneses de edad avanzada el pescado también es su principal fuente de vitamina D, aunque su aporte a la ingesta total de esta vitamina es mucho mayor (90,7%) que el encontrado en nuestro estudio. Le siguen las setas (4,4%), los huevos (3,2%) y la carne (1,7%). Hay que tener en cuenta que este grupo de población prefiere, generalmente, el pescado a la carne (Nakamura *et al.*, 2002).

En un estudio realizado en Borgoña, el 65% de la vitamina D era aportada por la carne, pescado y huevos, seguidos por las grasas (principalmente animales) que

Discusión de los resultados

aportaban el 30%, y el resto de la vitamina D procedía de los productos lácteos (Le Grusse y Watier, 1993).

Consumo de suplementos de vitamina D y calcio

Las danesas son las participantes que más utilizaron suplementos de vitamina D (34% de las adolescentes y 62% de las mujeres de edad) y calcio (7% de las adolescentes y 32% de las mujeres de edad) mientras que las españolas registraron el menor consumo (vitamina D: 2% de las adolescentes y 11% de las mujeres de edad; calcio: 0% de las adolescentes y 11% de las mujeres de edad) (Tabla 4.78).

En general, hubo más participantes que consumieron suplementos de vitamina D que de calcio, salvo las españolas de edad avanzada quienes utilizaron por igual ambos suplementos. La misma tendencia se observó entre las estadounidenses blancas de edad avanzada, donde el 46% consumía suplementos de vitamina D y el 14% suplementos de calcio (Harris *et al.*, 2000).

Al igual que ocurre en nuestro estudio, el consumo más bajo de suplementos de vitamina D o calcio lo presentaron las participantes españolas del SENECA, aunque su uso fue menor que el encontrado en el "Estudio de los Cinco Países", ninguna española de edad tomó suplementos de vitamina D. El consumo también fue menor entre las danesas (50%) y polacas (13%) (Cruz *et al.*, 1991).

6 Conclusiones

Adolescentes

Exposición solar

- 1) La actitud de las adolescentes en relación a la exposición solar fue favorable para la síntesis de la vitamina D. Más del 95% de la muestra afirmó salir todos los días al exterior durante las horas de más sol vistiendo o ropas veraniegas, ligeras o manga corta y falda/pantalones cortos. Únicamente el 11% evitó directamente el sol.
- 2) Según los valores registrados por el dosímetro UV VioSpor, las adolescentes tuvieron una exposición solar de $1519 \pm 832 \text{ J/m}^2$ y el tiempo que pasaron al aire libre fue de $4,7 \pm 1,6$ horas/día (entre las 6:00-20:00 horas).

Dieta

- 3) La ingesta dietética de vitamina D fue muy parecida en ambas estaciones ($4,68 \pm 4,03 \text{ } \mu\text{g/día}$ en verano y $4,65 \pm 4,13 \text{ } \mu\text{g/día}$ en invierno), siendo el pescado la principal fuente de vitamina D (63% en ambas estaciones) aunque hay que tener en cuenta que en invierno el pescado presenta menor contenido en vitamina D. Tanto en invierno como en verano, únicamente el 34% de la población alcanzó las IR ($5 \text{ } \mu\text{g/día}$).

Estatus nutricional de vitamina D

- 4) Como consecuencia de los hábitos de exposición solar y la dieta, las concentraciones de S-25-OHD fueron más altas en verano que en invierno ($61,55 \pm 12,85 \text{ nmol/l}$ y $45,81 \pm 9,29 \text{ nmol/l}$, respectivamente; $p < 0,0001$). En verano, ninguna adolescente presentó deficiencia de vitamina D aunque el 17% tuvo un estatus insuficiente. En invierno el estatus de la muestra empeoró (63% insuficiencia y 3% deficiencia). El 45% de las adolescentes evolucionó de un estatus adecuado a insuficiente.

Mujeres de edad avanzada

Exposición solar

- 5) Los valores recogidos por los dosímetros UV VioSpor indicaron que la exposición solar de las mujeres de edad avanzada fue de $741 \pm 624 \text{ J/m}^2$ y el tiempo que pasaron al aire libre fue de $3,4 \pm 1,9$ horas/día. El 24% de la muestra afirmó salir menos de 3 veces por semana y, más de la mitad, evitó directamente el

Conclusiones

sol cuando salía al exterior, actitudes poco propicias para favorecer la síntesis endógena de vitamina D.

Dieta

- 6) Más del 95% de la población estudiada no alcanzó las IR de vitamina D (15 µg/día). Las ingestas dietéticas de esta vitamina disminuyeron ligeramente en invierno ($5,17 \pm 4,84$ µg/día en verano y $4,70 \pm 4,72$ µg/día en invierno) aunque no de forma significativa, siendo el pescado la principal fuente de vitamina D en ambas visitas.

Estatus nutricional de vitamina D

- 7) Las mujeres de edad avanzada presentaron variaciones estacionales en las concentraciones séricas de la 25-OHD ($40,32 \pm 20,39$ nmol/l en verano y $30,08 \pm 17,39$ nmol/l en invierno; $p < 0,0001$), empeorando el estatus de vitamina D del 40% de las mujeres, evolucionando la gran mayoría a un estatus deficiente de vitamina D (el 29,2% pasó de estatus insuficiente a deficiente y el 10,4% evolucionó de estatus adecuado a insuficiente). El 28% de la población en verano y el 54% en invierno presentaron deficiencia de vitamina D.

Adolescentes vs mujeres de edad avanzada

Exposición solar y estatus nutricional de vitamina D

- 8) Los hábitos de exposición solar difieren muy significativamente entre un grupo de edad y otro. Las mujeres de edad avanzada presentaron peores actitudes para la síntesis cutánea de vitamina D ya que el 57% de ellas evitaba exponerse al sol frente al 11% de las adolescentes.
- 9) Las adolescentes tuvieron mayor exposición solar ($p < 0,0001$), según el dosímetro, y pasaron más tiempo al aire libre ($p < 0,0004$) que las mujeres de edad avanzada, lo cual presumiblemente mejoró el estatus de vitamina D en las primeras ($p < 0,0001$), quienes también tuvieron menores concentraciones séricas de PTH ($p < 0,0001$) que las mujeres de edad avanzada.

Dieta

- 10) No se encontraron diferencias significativas en las ingestas dietéticas de vitamina D y calcio entre los dos grupos de edad estudiados.

Estudio de los Cinco Países

Exposición solar

- 13) La exposición solar medida mediante el dosímetro UV VioSpor presentó distinto ranking (de mayor a menor exposición) según el grupo de edad estudiado. En el caso de las adolescentes, las españolas fueron las que tuvieron mayor exposición seguidas de las danesas, finlandesas, irlandesas y polacas. En el caso de las mujeres de edad avanzada fueron las danesas las que registraron mayor exposición solar seguidas de las finlandesas, españolas, irlandesas y polacas.
- 14) Las adolescentes españolas fueron las que pasaron mayor tiempo al aire libre seguidas de las danesas, polacas, irlandesas y finlandesas. Por otro lado, las danesas fueron las participantes de edad avanzada que más tiempo pasaron al aire libre seguidas de las polacas, finlandesas, españolas e irlandesas.
- 15) Las menores concentraciones de S-25-OHD se encontraron entre las participantes que evitaban el sol o que no estaban fuera de casa todos los días (exposición solar diaria), aunque únicamente hubo diferencias significativas en el caso de las mujeres de edad avanzada.

Dieta

- 16) Las adolescentes españolas fueron las que registraron mayores ingestas de vitamina D seguidas de las adolescentes finlandesas, polacas, irlandesas y danesas. En el grupo de las mujeres de edad avanzada fueron las finlandesas las que tuvieron mayores ingestas de vitamina D seguidas por las españolas, polacas, irlandesas y danesas. El pescado fue la principal fuente de vitamina D para todas las participantes.

Estatus nutricional de vitamina D

- 17) En todos los países participantes se observaron variaciones estacionales en las concentraciones séricas de 25-OHD. En verano, las adolescentes con mayores concentraciones fueron las irlandesas, seguidas de las polacas, españolas, danesas y finlandesas. Entre las mujeres de edad avanzada, las danesas fueron las participantes con mejor estatus de vitamina D seguidas por las irlandesas, finlandesas, polacas y españolas. Por otro lado, en invierno, las adolescentes españolas presentaron el mejor estatus seguidas de las adolescentes finlandesas, polacas, danesas e irlandesas. En el caso de las mujeres de edad avanzada, fueron también las danesas de edad avanzada las que registraron las mayores concentraciones de 25-OHD, seguidas de las finlandesas, irlandesas, polacas y españolas. En ambas estaciones, las españolas fueron las participantes de edad

Conclusiones

avanzada con peor estatus en vitamina D por el contrario las adolescentes españolas fueron las adolescentes con mejor estatus durante el invierno.

- 18) Existe una relación inversa, en el caso de las adolescentes, y directa, en el caso de las mujeres de edad avanzada, entre las concentraciones de S-25-OHD del invierno y los grados de latitud de las distintas ciudades de los países participantes.

Conclusión general

- 19) El "Estudio de los Cinco Países" reveló que la ingesta dietética de vitamina D, en las mujeres adolescentes y de edad avanzada de los cinco países europeos estudiados, fue insuficiente para mantener un estatus de vitamina D adecuado durante el invierno; por lo que, a estas mujeres se les debe aconsejar una mayor exposición solar a lo largo de todo el año (previa educación en hábitos saludables para tomar el sol) y, si esta medida no fuera suficiente, el consumo de alimentos fortificados en vitamina D o suplementos de esta vitamina durante el invierno. En cuanto a la población española, la exposición solar y el consumo de pescado no fueron suficientes para alcanzar y mantener concentraciones séricas adecuadas de 25-OHD, siendo más crítica esta situación en el invierno.

7 Bibliografía

- AGUADO, P.; GARCÉS, M.V.; GONZÁLEZ CASAÚS, M.L.; DEL CAMPO, M.T.; RICHI, P.; COYA, J.; TORRIJOS, A.; GIJÓN, J.; MARTÍN MOLA, E.; MARTÍNEZ, M.E.** Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de una consulta reumatológica en Madrid. Evaluación de dos pautas de prescripción de vitamina D. *Medicina Clínica (Barc)*. 2000;114(9):326-330.
- ALA-HOUHALA, M.; KOSKINEN, T.; KOSKINEN, M.; VISAKORPI, J.K.** Double blind study on the need for vitamin D supplementation in prepubertal children. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1988;77:89-93.
- ALASTRUÉ VIDAL, A.; SITGES SERRA, A.; JAURRIETA MÁ S, E.; PUIG GRIS, P.; ABAD RIBALTA, J.M.; SITGES CREUS, A.** Valoración antropométrica del estado de nutrición: normas y criterios de desnutrición y obesidad. *Medicina Clínica (Barc)*. 1983;80:691-699.
- ALASTRUÉ VIDAL, A.; SITGES SERRA, A.; JAURRIETA MÁ S, E.; PUIG GRIS, P.; ABAD RIBALTA, J.M.; SITGES CREUS, A.** Valoración antropométrica del estado de nutrición: normas y criterios de desnutrición y obesidad. *Medicina Clínica (Barc)*. 1983;80:691-699.
- ALONSO FRANCH, M.** Crecimiento y desarrollo: una visión integral. En: Serra Majem, L.; Aranceta Bartrina, J.; Rodríguez-Santos, F. *Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid*. Barcelona: Masson, 2003. p. 1-9.
- ANDERSEN, R.; BRO T, C.; OVESEN, L.** Towards a strategy for optimal vitamin D fortification (OPTIFORD). *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2001;11(4):74-77.
- ANDERSEN, R.; MØ LGAARD, C.; SKOVGAARD, L.T.; BRO T, C.; CASHMAN, K.D.; CHABROS, E.; CHARZEWSKA, J.; FLYNN, A.; JAKOBSEN, J.; KÄ RKKÄ INEN, M.; KIELY, M.; LAMBERG-ALLARDT, C.; MOREIRAS, O.; NATRI, A.M.; O'BRIEN, M.; ROGALSKA-NIEDZWIEDZ, M.; OVESEN, L.** Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005;59:533-541.
- ARBONÉS, G.; CARBAJAL, A.; GONZALVO, B.; GONZÁLEZ-GROSS, M.; JOYANES, M.; MARQUES-LOPES, I.; MARTÍN, M^a.L.; MARTÍNEZ, A.; MONTERO, P.; NÚÑEZ, C.; PUIGDUETA, I.; QUER, J.; RIVERO, M.; ROSET, M^a. A.; SÁNCHEZ-MUNIZ, F.J.; VAQUERO, M^a.P.** Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo "Salud pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutrición Hospitalaria*. 2003;18:109-137.
- ARGENTE OLIVER, J.; MUÑOZ CALVO, M.T.; BARRIO CASTELLANOS, R.** Alimentación del niño con diabetes mellitus. En: Hernández Rodríguez, M.

Bibliografía

Alimentación infantil. 3ª edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001. p. 233-248.

ARUNABH, S.; POLLACK, S.; YEH, J.; ALOIA, J.F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:157-161.

AVENDAÑO, A.; VALENZUELA, C.; HUERTA, J.; GANA, R. Crecimiento de mujeres y varones en etapa puberal. *Revista Chilena de Pediatría*. 1989;60(5):255-261.

BACHRACH, L.K. Making and impact on pediatric bone health [editorial]. *The Journal of Pediatrics*. 2000;136:137-139.

BATES, C.J.; CARTER, G.D.; MISHRA, G.D.; O'SHEA, D.; JONES, J.; PRENTICE, A. In a population study, can parathyroid hormone aid the definition of adequate vitamin D status? A study of people aged 65 years and over from the British National Diet and Nutrition Survey. *Osteoporosis International*. 2003;14:152-159.

BELTRÁN DE MIGUEL, B. Metodología. En: Beltrán de Miguel, B. *Relación entre la composición corporal, ingesta dietética, lípidos sanguíneos y funcionalidad en personas de edad avanzada. Estudio longitudinal SENECA en España*. 1996:54-73.

BERTONE-JOHNSON, E.R.; HANKINSON, S.E.; BENDICH, A.; JOHNSON, S.R.; WILLET, W.C.; MANSON, J.E. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165:1246-1252.

BETTICA, P.; BEVILACQUA, M.; VAGO, T.; NORBIATO, G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporosis International*. 1999;9:226-229.

BISCHOFF-FERRARI, H.A.; ORAV, E. J.; DAWSON-HUGHES, B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women a 3-year randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166:424-430.

BOGNÁR, A.; PIEKARSKI, J. Guidelines for recipe information and calculation of nutrient composition of prepared foods (Dishes). *Journal of food composition and analysis*. 2000;13:391-410.

BONJOUR, J-P.; CHEVALLEY, T.; AMMANN, P.; SLOSMAN, D.; RIZZOLI, R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *The Lancet*. 2001;358:1208-1212.

- BONJOUR, J-P.; THEINTZ, G.; BUCHS, B.; SLOSMAN, D.; RIZZOLI, R.** Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;73(3):555-563.
- BOOT, A.M.; DE RIDDER, M.A.J.; POLS, H.A.P.; KRENNING, E.P.; DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S.M.P.F.** Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(1):57-62.
- BORRAJO GUADARRAMA, E.** Importancia del calcio en patología endocrinológica. *Anales Españoles de Pediatría*. 2001;54(1):45-57.
- BOUCHER, G.P.; LANDS, L.C.; HAY, J.A.; HORNBY, L.** Activity levels and the relationship to lung function and nutritional status in children with cystic fibrosis. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1997;76:311-315.
- BROT, C.; JØRGENSEN, N.R.; SØRENSEN, O.H.** The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53:920-926.
- BROT, C.; VESTERGAARD, P.; KOLTHOFF, N.; GRAM, J.; HERMANN, A.P.; SØRENSEN O.H.** Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *British Journal of Nutrition*. 2001;86(Supl. 1):S97-S103.
- CARBAJAL AZCONA, A.** Ingestas recomendadas en personas de edad avanzada. *Alimentación, Nutrición y Salud*. 2001;8(4):100-114.
- CARBAJAL, A.; VARELA-MOREIRAS, G.; RUIZ-ROSO, B.; PEREA, I.; MOREIRAS; O.** Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SENECA. Estudio en España. 3. Estado nutricional: antropometría, hematología, lípidos y vitaminas. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 1993;28(4):230-242.
- CASAS, J.; GONZÁLEZ-GROSS, M.; MARCOS, A.** Nutrición del adolescente. En: Tojo, R. *Tratado de nutrición pediátrica*. Barcelona: Ediciones Doyma, 2001. p. 437-454.
- CASHMAN, K.D.; FLYNN, A.** Micronutrients: their role in bone health. *Ingredients, Health and Nutrition*. 2001;4:10-15.
- CASTILLO SUÁREZ, M.; SOSA HERNÁNDEZ, M.** Modificación de las hormonas calciotropas y los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo, en función

- de la edad y el sexo, en una población anciana institucionalizada. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 1998;33(6):349-356.
- CIOFFI, M.; CORRADINO, M.; GAZZERRO, P.; VIETRI, M.T.; DI MACCHIA, C.; CONTURSI, A.; COLICIGNO, R.; CATALANO, T.; MOLINARI, A.M.** Serum concentrations of intact parathyroid hormone in healthy children. *Clinical Chemistry*. 2000;46(6):863-864.
- CRUZ, J.A.; MOREIRAS-VARELA, O.; VAN STAVEREN, W.A.; TRICHOPOULOU, A.; ROSZKOWSKI, W.** Intake of vitamins and minerals. Euronut SENECA investigators. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1991;45(Supl. 3):121-138.
- CUADRADO VIVES, C.** Composición y peso corporal. En: García Arias, M. T.; García Fernández, M. C. *Nutrición y Dietética*. León: Universidad de León, 2003. p. 53-64.
- CHAPUY, M.C.; PREZIOSI, P.; MAAMER, M.; ARNAUD, S.; GALAN, P.; HERCBERG, S.; MEUNIER, P.J.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International*. 1997;7:439-443.
- CHAPUY, M.C.; SCHOTT, A.M.; GARNERO, P.; HANS, D.; DELMAS, P.D. MEUNIER, P.J.; EPIDOS STUDY GROUP.** Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81:1129-1133.
- CHENG, S.; TYLAVSKY, F.; KRÖGER, H.; KÄRKKÄINEN, M.; LYYTIKÄINEN, A.; KOISTINEN, A.; MAHONEN, A.; ALEN, M.; HALLEEN, J.; VÄÄNÄNEN, K.; LAMBERG-ALLARDT, C.** Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78:485-492.
- DAPCICH, V.** Demografía sanitaria de la ancianidad. En: Muñoz, M.; Aranceta, J.; Guijarro, J.L. *Libro blanco de la alimentación de los mayores*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005a. p. 7-14.
- DAPCICH, V.** Epidemiología nutricional del anciano en España. En: Muñoz, M.; Aranceta, J.; Guijarro, J.L. *Libro blanco de la alimentación de los mayores*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005b. p. 31-38.
- DAPCICH, V.; MEDINA MESA, R.** Demografía y proyección del envejecimiento en España y en la Unión Europea. En: Muñoz, M.; Aranceta, J.; Guijarro, J.L. *Libro blanco de la alimentación de los mayores*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005. p. 1-6.

- DAWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S.S.; DALLAL, G.E.** Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65:67-71.
- DAWSON-HUGHES, B.; HEANEY, R.P.; HOLICK, M.F.; LIPS, P.; MEUNIER, P.J.; VIETH, R.** Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International*. 2005;16:713-716.
- DE JONG, N.; ADAM, S.G.M.; DE GROOT, L.C.P.G.M.; DE GRAAF, C.; EXECUTIVE GROUP FOR DEVELOPMENT OF NUTRIENT DENSE FOODS FOR FRAIL ELDERLY.** Variability of micronutrient content in enriched dairy and fruit products. *International Journal of Food Science and Nutrition*. 2000; 51:247-257.
- DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL.** Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [en línea]. http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html [consulta: 10 de febrero de 2002].
- DEL POZO, S.; CUADRADO, C.; MOREIRAS, O.** Cambios con la edad en la ingesta dietética de personas de edad avanzada. Estudio Euronut-SENECA. *Nutrición Hospitalaria*. 2003;18:348-352.
- DIAMOND, T.H.; HO, K.W.; ROHL P.G.; MEERKIN, M.** Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Medical Journal of Australia*. 2005;183:10-12.
- DÍAZ, M.; GARCÍA, J.J.; CARRASCO, J.L.; HONORATO, J.; PÉREZ, R.; RAPADO, A. ET AL.** Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Medicina Clínica (Barc)*. 2001;116:86-88.
- DIFFEY, B.** Do white British children and adolescents get enough sunlight? *British Medical Journal*. 2005;331:3-4.
- DIFFEY, B.L.; GIBSON, C.J.; HAYLOCK, R.; McKINLAY, A.F.** Outdoor ultraviolet exposure of children and adolescents. *British Journal of Dermatology*. 1996;134:1030-1034.
- DOCIO, S.; RIANCHO, J.A.; PÉREZ, A.; OLMOS, J.M.; AMADO, J.A.; GONZÁLEZ-MACIAS, J.** Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies? *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13:544-548.
- DU, X.; GREENFIELD, H.; FRASER, D.R.; GE, K.; TRUBE, A.; WANG, Y.** Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girls in Beijing. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74:494-500.

- DUBBELMAN, R.; JONXIS, J.H.P.; MUSKIET, F.A.J.; SALEH, A.E.C.** Age-dependent vitamin D status and vertebral condition of white women living in Curaçao (The Netherlands Antilles) as compared with their counterparts in The Netherlands. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1993;58:106-109.
- DURÓ PUJOL, J.C.** Prevalencia de hipovitaminosis D en una consulta reumatología. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2003;12(3):59-62.
- EBELING, P.E.** Megadose therapy for vitamin D deficiency. *Medical Journal of Australia*. 2005;183:4-5.
- EGAN, K.M.; SOSMAN, J.A.; BLOT, W.J.** Sunlight and reduced risk of cancer: Is the real story vitamin D? *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(3):161-163.
- ESCALANTE, M. y FRANCO-VICARIO, R.** Deporte y masa ósea. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2003;12(4):80-2.
- ESCUELA DE ANÁLISIS CLÍNICOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.** [Comunicación verbal].
- ESQUIUS, M.; SCHWARTZ, S.; LÓPEZ HELLÍN, J.; ANDREU, A.L.; GARCÍA, E.** Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. *Medicina Clínica (Barc)*. 1993;100:692-698.
- FAO/WHO/UNU.** Expert consultation report. Energy and protein requirements. *WHO Technical Report Series*. Nº 724. Ginebra: WHO, 1985.
- FORBES, G.B.** Body composition. En: Ziegler, E.E.; Filer, L.J., Jr. (editores). *Present Knowledge in Nutrition*. 7ª edición. Washington: ILSI Press, 1996. p. 7-12.
- FRADINGER, E.E.; ZANCHETTA, J.R.** Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina*. 1999;59:449-452.
- FRASER, D.R.** Vitamin D. *The Lancet*. 1995;345(14):104-107.
- FUENTES ARDERIU, X.; CASTIÑEIRAS LACAMBRA, M.J.; FERRÉ MASFERRER; M.** Componentes biológicos. En: Fuentes Arderiu, X.; Castiñeiras Lacambra, M.J.; Ferré Masferrer; M. *Códex del laboratorio clínico*. Madrid: Elsevier, 2003. p. 3-710.
- FULEIHAN, G. E.H.; NABULSI, M.; CHOUCAIR, M.; SALAMOUN, M.; SHAHINE, C.H.; KIZIRIAN, A.; TANNOUS, R.** Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*. 2001;107:53-59.
- FURUSAWA, Y.; QUINTERN, L.E.; HOLTSCHEMIDT, H.; KOEPKE, P.; SAITO, M.** Determination of erythema-effective solar radiation in Japan and Germany with a spore monolayer film optimized for the detection of UVB and UVA -results of a field campaign. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 1998;50(5):597-603.

- GARCÍA FERNÁNDEZ, M.C.; GARCÍA ARIAS, M.T.** Alimentación en la infancia y adolescencia. En: García Arias, M. T.; García Fernández, M. C. *Nutrición y Dietética*. León: Universidad de León, 2003. p. 261-270.
- GARCÍA MURIANA, F.J.** Bases moleculares de la patología ósea. En: Díaz Curiel, M.; Gil Hernández, A.; Mataix Verdú, J. *Nutrición y salud ósea*. Granada: Puleva Food, 2004b. p. 23-56.
- GARCÍA UNZUETA, M.T.** Determinaciones analíticas: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, parathormona, vitamina D. En: Riancho Moral, J.A.; González Macías, J. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Madrid: Jarpyo editores, 2004a. p. 59-64.
- GARLAND, C.F.; GARLAND, F.C.; GORHAM, E.D.; LIPKIN, M.; NEWMARK, H.; MOHR, S.B.; HOLICK, M.F.** The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *American Journal of Public Health*. 2006;96(2):252-261.
- GENESER, F.** Tejido esquelético. En: Geneser, F. *Histología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1993. p. 200-236.
- GIBSON, S.; ASHWELL, M.** New vitamin D values for meat and their implications for vitamin intake in British adults. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1997;56:116A.
- GLERUP, H.; ERIKSEN, E.F.** Acroparaesthesia – a typical finding in vitamin D deficiency. *Rheumatology*. 1999;38:482.
- GÓMEZ-ALONSO, C.; NAVES-DÍAZ, M.L.; FERNÁNDEZ-MARTÍN, J.L.; DÍAZ-LÓPEZ, J.B.; FERNÁNDEZ-COTO, M.T.; CANNATA-ANDÍA, J.B.** Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney International*. 2003;63(Supl 85):S44–S48.
- GONZÁLEZ MACÍAS, J.; FLÓREZ J.** Farmacología del calcio y del fósforo, y de su regulación. En: Flórez, J. (director). *Farmacología Humana*. 3ª edición. Pamplona: Masson, 2000. p. 969-980.
- GONZÁLEZ MACÍAS, J.; RIANCHO MORAL, J.A.** El sol, la vitamina D, la osteoporosis y la cara oculta de la luna. *Medicina Clínica (Barc)*. 1996;106:60-62.
- GONZÁLEZ-GROSS, M.; CASTILLO, M.J.; MORENO, L.; NOVA, E.; GONZÁLEZ-LAMUÑO, D.; PÉREZ-LLAMAS, F.; GUTIÉRREZ, A.; GARAULET, M.; JOYANES, M.; LEIVA, A.; MARCOS, A.** Alimentación y valoración del estado nutricional de los adolescentes españoles (Estudio AVENA). Evaluación de riesgos y propuesta de intervención. I. Descripción metodológica del proyecto. *Nutrición Hospitalaria*. 2003a;18(1):15-28.

- GONZÁLEZ-GROSS, M.; RUÍZ, J.R.; MORENO, L.A.; DE RUFINO-RIVAS, P.; GARAULET, M.; MESANA, M.I.; GUTIÉRREZ, A.; GRUPO AVENA.** Body composition and physical performance of Spanish adolescents: the AVENA pilot study. *Acta Diabetologica*. 2003b;40:S299-S301.
- GONZÁLEZ-MERLO, J.; GONZÁLEZ BOSQUET, J.; GONZÁLEZ BOSQUET, E.** Pubertad. Climaterio. En: González-Merlo, J.; González Bosquet, J.; González Bosquet, E. *Ginecología*. Barcelona: Masson, 2003. p. 147-165.
- GUAL, M.P.; LAHORTIGA, F.** Trastornos del comportamiento alimentario. En: Martínez, J.A.; Astiasarán, I.; Madrigal, H. *Alimentación y salud pública*. 2ª edición. Madrid: McGraw Hill, 2002. p. 206-212.
- GUILLEMANT, J.; CABROL, S.; ALLEMANDOU, A.; PÉRES, G.; GUILLEMANT, S.** Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone*. 1995;17(6):513-516.
- GUILLEMANT, J.; LE, H.T.; MARIA, A.; ALLEMANDOU, A.; PÉRÈS, G.; GUILLEMANT, S.** Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: Effect on parathyroid function and response to vitamin D₃ supplements. *Osteoporosis International*. 2001;12:875-879.
- GUILLEMANT, J.; TAUPIN, P.; LE, H.T.; TARIGHT, N.; ALLEMANDOU, A.; PÉRÈS, G.; GUILLEMANT, S.** Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporosis International*. 1999;10:222-225.
- GURLEY, B.J.; HAGAN, D.W.** Herbal and dietary supplement interactions with drugs. En: McCabe, B.J.; Frankel, E.H.; Wolfe, J.J. *Handbook of Food-Drug Interactions*. USA: CRC Press, 2003. p.259-294.
- HARRIS, S.S.; DAWSON-HUGHES, B.** Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D₃. *Journal of the American College of Nutrition*. 2002;21(4):357-362.
- HARRIS, S.S.; SOTERIADES, E.; COOLIDGE, J.A.S.; MUDGAL, S.; DAWSON-HUGHES, B.** Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(11):4125-4130.
- HARRIS, S.S.; SOTERIADES, E.; DAWSON-HUGHES, B.** Secondary hyperparathyroidism and bone turnover in elderly blacks and whites. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3801-3804.
- HARRISON.** Endocrinología y metabolismo. En: Braunwald, E.; Fauci, A.S.; Kasper D.E.; Hauser, S. L.; Longo, D.L.; Jameson, J.L. (editores). *Harrison. Manual de Medicina*. 15ª edición. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana de España, 2003. p. 763-824.

- HART, G.R.** Overview of vitamin D measurement and methodologies. *Immunodiagnostic Systems (IDS)*. 2005;2:1-9. "Review Series".
- HATUN, S.; ISLAM, Ö.; CIZMECIOGLU, F.; KARA, B.; BABA OGLU, K.; BERK, F.; GÖKALP, A.S.** Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *The Journal of Nutrition*. 2005;135:218-222.
- HAWKINS CARRANZA, F.** Enfermedades de las glándulas paratiroides. En: Farreras, P.; Rozman, C. *Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: Harcourt, 2000; p. 2367-2384.
- HEANEY, R. P.** Vitamin D: How much do we need and how much is too much? *Osteoporosis International*. 2000;11:353-355.
- HEANEY, R.P.; DAVIES, K.M.; CHEN, T.C.; HOLICK, M.F.; BARGER-LUX, M.J.** Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77:204-210.
- HERMAN-GIDDENS, M.E.; SLORA, E.J.; WASSERMAN, R.C.; BOURDONY, C.J.; BHAPKAR, M.V.; KOCH, G.G.; HASEMEIER, C.M.** Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practise: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics*. 1997;99(4):505-512.
- HERMOSO DE MENDOZA; M.T.** Clasificación de la osteoporosis: Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2003;26(Suple.3):29-52.
- HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M.** Alimentación y problemas nutricionales en la adolescencia. En: Hernández Rodríguez, M. *Alimentación infantil*. 3ª edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001c. p. 79-100.
- HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M.** Consecuencias a largo plazo de la nutrición en la infancia. En: Hernández Rodríguez, M. *Alimentación infantil*. 3ª edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001b. p. 13-24.
- HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M.** Particularidades de la nutrición en la infancia: crecimiento y nutrición. En: Hernández Rodríguez, M. *Alimentación infantil*. 3ª edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001a. p. 3-12.
- HERNÁNDEZ, M.D.; EGEA, M.A.; RUEDA, F.M.; MARTÍNEZ, F.J.; GARCÍA GARCÍA, B.** Seasonal condition and body composition changes in sharpsnout seabream (*Diplodus puntazzo*) raised in captivity. *Aquaculture*. 2003;220:569-580.
- HOLICK, M.F.** Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *The Lancet*. 2001; 357:4-5.

- HOLICK, M.F.** Vitamin D and bone health. *Journal of Nutrition*. 1996;126(Suple. 4):S1159-S1164.
- HOLICK, M.F.** Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*. 2002b;9:87-98.
- HOLICK, M.F.** Vitamina D. En: Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M.; Ross, A.C. *Nutrición en salud y enfermedad*. 9ª edición. Volumen 1. Mexico: McGraw-Hill Interamericana editores, 2002a. p. 381-399.
- HOLLIS, B.W.** Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: What to measure and how to do it. *Calcified Tissue International*. 1996;58:4-5.
- HOLLIS, B.W.** Comparison of commercially available ¹²⁵I-based RIA methods for the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Clinical Chemistry*. 2000;46:1657-1661.
- HUNTER, D.; MAJOR, P.; ARDEN, N.; SWAMINATHAN, R.; ANDREW, T.; MACGREGOR, A.J.; KEEN, R.; SNIEDER, H.; SPECTOR, T.D.** A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on preventing postmenopausal bone loss and modifying bone metabolism using identical twin pairs. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(11):2276-2283.
- ILICH, J.Z.; BADENHOP, N.E.; JELIC, T.; CLAIRMONT, A.C.; NAGODE, L.A.; MATKOVIC, V.** Calcitriol and bone mass accumulation in females during puberty. *Calcified Tissue International*. 1997;61:104-109.
- INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES (IOM).** Vitamin D. En: *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride*. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy Press, 1997. p. 250-287.
- ISAIA, G.; GIORGINO, R.; RINI, G.B.; BEVILACQUA, M.; MAUGERI, D.; ADAMI, S.** Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporosis International*. 2003;14:577-582.
- ISHIKAWA-TAKATA, K.; OHTA, T.** Relationship of lifestyle factors to bone mass in Japanese women. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2003;7(1):44-53.
- JAVAID, M.K.; CROZIER, S.R.; HARVEY, N.C.; GALE, C.R.; DENNISON, E.M.; BOUCHER, B.J.; ARDEN, N.K.; GODFREY, K.M.; COOPER, C.** Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *The Lancet*. 2006;367:36-43.
- JOBLING, M.; JOHANSEN, S.J.S.; FOSHAUG, H.; BURKOW, I.C.; JØRGENSEN, E.H.** Lipid dynamics in anadromous Arctic charr, *Salvelinus alpinus* (L.):

- seasonal variations in lipid storage depots and lipid class composition. *Fish Physiology and Biochemistry*. 1998;18:225-240.
- JOHNSTON, C.C., Jr.; MILLER, J.Z.; SLEMENDA, C.W.; REISTER, T.K.; HUI, S.; CHRISTIAN, J.C.; PEACOCK, M.** Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *The New England Journal of Medicine*. 1992;327:82-87.
- JØRGENSEN, E.H.; JOHANSEN, S.J.S.; JOBLING, M.** Seasonal patterns of growth, lipid deposition and lipid depletion in anadromous Arctic charr. *Journal of Fish Biology*. 1997;51:312-326.
- KARDINAAL, A.F.M.; ANDO, S.; CHARLES, P.; CHARZEWSKA, J.; ROTILY, M.; VÄÄNÄNEN, K.; VAN ERP-BAART, A.M.J.; HEIKKINEN, J.; THOMSEN, J.; MAGGIOLINI, M.; DELORAINE, A.; CHABROS, E.; JUVIN, R.** Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. *Journal Bone and Mineral Research*. 1999;14(4):583-592.
- KEANE, E.M.; HEALY, M.; O'MOORE, R.O.; COAKLEY, D.; WALSH, J.B.** Vitamin D-fortified liquid milk: benefits for the elderly community-based population. *Calcified Tissue International*. 1998; 62:300-302.
- KIM, J.H.; MOON, S.J.** Time spent outdoors and seasonal variation in serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in Korean women. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2000;51(6):439-51.
- KIMLIN, M.G.; DOWNS, N.J.; PARISI, A.V.** Comparison of human facial UV exposure at high and low latitudes and the potential impact on dermal vitamin D production. *Photochemical and Photobiological Sciences*. 2003;2:370-375.
- KINYAMU, H.K.; GALLAGHER, J.C.; BALHORN, K.E.; PETRANICK, K.M.; RAFFERTY, K.A.** Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65:790-797.
- KINYAMU, H.K.; GALLAGHER, J.C.; RAFFERTY, K.A.; BALHORN, K.E.** Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998;67:342-348.
- KNUDSEN, V.K.; RASMUSSEN, L.B.; HARALDSDÓTTIR, J.; OVESEN, L., BÜLOW, I.; KNUDSEN, N.; JØRGENSEN, T.; LAURBERG, P.; PERRILD, H.** Use of dietary supplements in Denmark is associated with health and former smoking. *Public Health Nutrition*. 2002;5(3):463-468.
- KRISTINSSON, J.Ö.; VALDIMARSSON, Ö.; SIGURDSSON, G.; FRANZSON, L.; OLAFSSON, I.; STEINGRIMSDOTTIR, L.** Serum 25-hydroxyvitamin D levels

- and bone mineral density in 16-20 years-old girls: lack of association. *Journal of Internal Medicine*. 1998;243:381-388.
- KRISTINSSON, J.O.; VALDIMARSSON, O.; STEINGRIMSDOTTIR, L.; SIGURDSSON, G.** Relation between calcium intake, grip strength and bone mineral density in the forearms of girls aged 13 and 15. *Journal of Internal Medicine*. 1994;236:385-390.
- KUDLACEK, S.; SCHNEIDER, B.; PETERLIK, M.; LEB, G.; KLAUSHOFER, K.; WEBER, K.; WOLOSZCZUK, W.; WILLVONSEDER, R.** Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33:323-331.
- LABORATORIOS BIOSENSE.** [en línea]. <http://www.biosense.de/home-e.htm> [consulta: 21 de junio de 2005].
- LAFITA, J.** Fisiología y fisiopatología ósea. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2003;26(Suple.3):7-15.
- LAMBERG-ALLARDT, C.J.E.; OUTILA, T.A.; KÄRKKÄINEN, M.U.M.; RITA, H.J.; VALSTA, L.M.** Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(11):2066-2073.
- LE GRUSSE, J.; WATIER, B.** Vitamine D. En: Le Grusse, J.; Watier, B. *Les vitamines*. Neuilly-Sur-Seine Cedex: Centre d'étude et d'information sur les vitamines (CEIV), 1993. p. 57-79.
- LEHTONEN-VEROMAA, M.; MÖTTÖNEN, T.; NUOTIO, I.; IRJALA, K.; VIKARI, J.** The effect of conventional vitamin D₂ supplementation on serum 25(OH)D concentration is weak among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002b;56:431-437.
- LEHTONEN-VEROMAA, M.K.; MÖTTÖNEN, T.T.; IRJALA, K.M.; KARKKAINEN, M.; LAMBERG-ALLARDT, C.; HAKOLA, P.; VIKARI, J.S.** Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53:746-751.
- LEHTONEN-VEROMAA, M.K.; MÖTTÖNEN, T.T.; NUOTIO, I.O.; IRJALA, K.M.; LEINO, A.E.; VIKARI, J.S.** Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002a;76:1446-1453.
- LIPS, P.** Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. 2001;22(4):477-501.

- LIPS, P.** Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*. 2006;92(1):4-8.
- LIPS, P.** Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate?. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2004;89-90:611-614.
- LIPS, P.; CHAPUY, M.C.; DAWSON-HUGHES, B.; POLS H.A.P.; HOLICK, M.F.** An International comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporosis International*. 1999;9:394-397.
- LIPS, P.; VAN GINKEL, F.C.; JONGEN, M.J.; RUBERTUS, F.; VAN DER VIJGH, W.J.F.; NETELENBOS, J.C.** Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1987;46:1005-1010.
- LOOMIS, W.F.** Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science*. 1967;157(788):501-506.
- LÓPEZ Díez, T.M.** El pescado. En: García Arias, M. T.; García Fernández, M. C. *Nutrición y Dietética*. León: Universidad de León, 2003. p. 307-311.
- LÓPEZ SOBALER, A.M.; REQUEJO MARCOS, A.M.** Interacciones nutrientes-fármacos. En: Requejo Marcos, A.M.; Ortega Anta, R. *Nutriguía: Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid: Editorial Complutense, 2000. p. 303-314.
- LÖTBORN, M.; BRATTEBY, L.E.; SAMUELSON, G.; LJUNGHALL, S.; SJÖSTRÖM, L.** Whole-body bone mineral measurements in 15-year-old Swedish adolescents. *Osteoporosis International*. 1999;9:106-114.
- LOVERIDGE, N.** Vitamin D (Calciferols). En: Olso, J.A.; Loveridge, N.; Duthie, G.; Shearer, M.J. *Fat-soluble vitamins*. En: Garrow, J.S.; James, W.P.T.; Ralph, A. *Human nutrition and dietetics*. 10ª edición. Londres: Churchill Livingstone, 2000. p. 211-247.
- LLOPIS GONZÁLEZ, J.; MATAIX VERDÚ, J.** Hueso y dieta. En: Díaz Curiel, M.; Gil Hernández, A.; Mataix Verdú, J. *Nutrición y salud ósea*. Granada: Puleva Food, 2004b. p. 57-72.
- MARSHALL, W.A.; TANNER, J. M.** Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood*. 1969;44:291-303.
- MARTÍN MORENO, V.; GÓMEZ GANDOY, J.B.; ANTORANZ GONZÁLEZ, M.J.** Medición de la grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica, pliegues cutáneos y ecuaciones a partir de medidas antropométricas. Análisis comparativo. *Revista Española de Salud Pública*. 2001;75:221-236.

- MARTÍNEZ GÓMEZ, M.J.; HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M.** Necesidades nutricionales en la primera infancia. En: Hernández Rodríguez, M. *Alimentación infantil*. 3ª edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001. p. 47-56.
- MARTÍNEZ, J.A.** Recomendaciones dietéticas y salud. En: Martínez, J.A.; Astiasarán, I.; Madrigal, H. *Alimentación y salud pública*. 2ª edición. Madrid: McGraw Hill, 2002. p. 97-101.
- MARTÍNEZ, M.E.; DEL CAMPO, M.T.; GARCÍA, J.A.; SÁNCHEZ-CABEZUDO, M.J.; MEDINA, S.; GARCÍA CIMBRELO, E.; MUNUERA, L.** Concentraciones de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Medicina Clínica (Barc)*. 1996;106:41-44.
- MARTÍNEZ, M.E.; LUQUE DE CASTRO, M.D.; GÁMIZ-GRACIA, L.** Determinaciones de la vitamina D en suero. Metodología e indicaciones. En: Rapado Errazti, A.; Díaz Curiel, M. (editores). *Hipovitaminosis D en España*. Madrid: FHOEMO, 2000. p. 55-63.
- MATA-GRANADOS, J.M.; CABALLO-LÓPEZ, A.; LUQUE DE CASTRO, M.D.; QUESADA, J.M.** Automated method for the determination of vitamin D₃ hydroxymetabolites in serum. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2003;377:287-292.
- MATAIX VERDÚ, J.; MAÑAS ALMENDRO, M. ET AL.** *Tabla de composición de alimentos españoles*. 3ª edición. Granada: Universidad de Granada, 1998.
- MATAIX, J.; BARRIONUEVO, M.** Vitamina D₃, hormona D₃ y regulación homeostática de calcio. En: Mataix, J. (editor). *Nutrición y Alimentación Humana*. Madrid: Ergon, 2002. p 204-209.
- MATAIX, J.; ENTRALA, A.** Enfermedades óseas: osteoporosis, raquitismo y osteomalacia. En: Mataix, J. (editor). *Nutrición y Alimentación Humana*. Madrid: Ergon, 2002. p. 1198-1217.
- McCABE, B.J.; FRANKEL, E.H.; WOLFE, J.J.** Monitoring nutritional status in drug regimens. En: McCabe, B.J.; Frankel, E.H.; Wolfe, J.J. *Handbook of Food-Drug Interactions*. USA: CRC Press, 2003. p. 73-108.
- McKENNA, M.J.** Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *American Journal of Medicine*. 1992;93:69-77.
- McKENNA, M.J.; FREANEY, R.** Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporosis International*. 1998;8:S3-S6.
- McKENNA, M.J.; FREANEY, R.; MEADE, A.; MULDOWNNEY, F.P.** Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1985;41:101-109.

- MEDINA MESA, R.; DAPCICH, V.** Evaluación del estado nutricional del anciano. En: Muñoz, M.; Aranceta, J.; Guijarro, J.L. *Libro blanco de la alimentación de los mayores*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2005. p. 39-44.
- MELIN, A.L.; WILSKÉ, J.; RINGERTZ, H.; SÄÄF, M.** Vitamin D status, parathyroid function and femoral bone density in an elderly Swedish population living at home. *Aging Clinical and Experimental Research*. 1999;11:200-207.
- MIRÓ, O.; ALSINA, C.; PERIS, P.; CARDELLACH, F.** Hipocalcemia grave, déficit de vitamina D y falta de exposición solar. *Medicina Clínica*. 1997;109(12):479.
- MÖHRLE, M.** Ultraviolet exposure in the Ironman triathlon. *Medicine & Science in Sports & Exercises*. 2001;33(8):1385-1386.
- MØLGAARD, C.; MICHAELSEN, K.F.** Are 12-13 year old Danish girls vitamin D deficient?. *Calcified Tissue International*. 2002;70:379.
- MØLGAARD, C.; MICHAELSEN, K.F.** Changes in body composition during growth in healthy school-age children. *Appl. Radiat. Isot.* 1998;49(5/6):577-579.
- MØLGAARD, C.; THOMSEN, B.L.; MICHAELSEN, K.F.** The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescent. *Osteoporosis International*. 2001;12:887-894.
- MØLGAARD, C.; THOMSEN, B.L.; PRENTICE, A.; COLE, T.J.; MICHAELSEN, K.F.** Whole body mineral content in healthy children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;76:9-15.
- MOLONEY, F.J.; COLLINS, S.; MURPHY, G.M.** Sunscreens: safety, efficacy and appropriate use. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2002;3(3):185-191.
- MORA, S.; PITUKCHEEWANONT, P.; KAUFMAN, F.R.; NELSON, J.C.; GILSANZ, V.** Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(10):1664-1671.
- MOREIRAS, O.; CARBAJAL, A.; CABRERA, L.; CUADRADO, C.** Tabla "Ingesta recomendada de energía y nutrientes" En: *Tablas de composición de alimentos*. 6ª edición. Madrid: Pirámide, 2001.
- MOREIRAS, O.; CARBAJAL, A.; CABRERA, L.; CUADRADO, C.** Tabla "Ingesta recomendada de energía y nutrientes" En: *Tablas de composición de alimentos*. 7ª edición. Madrid: Pirámide, 2003.
- MOREIRAS, O.; CARBAJAL, A.; CABRERA, L.; CUADRADO, C.** *Tablas de composición de alimentos*. 9ª edición. Madrid: Pirámide, 2005.
- MOREIRAS, O.; CARBAJAL, A.; PEREA, I.; VARELA-MOREIRAS, G.; RUIZ-ROSO, B.** Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa:

Bibliografía

- Euronut-SENECA. Estudio en España. 2. Estilo de vida. Estado de salud. Modelo dietético. Hábitos alimentarios. Valoración de la ingesta. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 1993b;28(4):209-229.
- MOREIRAS; O., CARBAJAL, A.; PEREA, I.; VARELA-MOREIRAS, G.** The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 1992;62:303-307.
- MOREIRAS; O., CARBAJAL, A.; PEREA, I.; VARELA-MOREIRAS, G.; RUIZ-ROSO, B.** Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SENECA. Estudio en España. 1. Introducción, diseño y metodología. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 1993a;28(4):197-208.
- MORENO, L.A.; SARRIA, A.; FLETA, J.; MARCOS, A.; BUENO, M.** Secular trends in waist circumference in Spanish adolescents, 1995 to 2000-02. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90:818-819.
- MORO ÁLVAREZ, M.J.** Fármacos que inducen osteomalacia. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2001;10(4):132-135.
- MOYA BENAVENT, M.** Necesidades de vitamina D durante el crecimiento. En: Rapado Errazti, A.; Díaz Curiel, M. (editores). *Hipovitaminosis D en España*. Madrid: FHOEMO, 2000. p. 29-43.
- NAKAMURA, K.; NASHIMOTO, M.; HORI, Y.; YAMAMOTO, M.** Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(5):1161-1165.
- NAKAMURA, K.; NASHIMOTO, M.; OKUDA, Y.; OTA, T.; YAMAMOTO, M.** Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition*. 2002;18(5):415-416.
- NAKAMURA, K.; NASHIMOTO, M.; YAMAMOTO, M.** Are the serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in winter associated with forearm bone mineral density in healthy elderly Japanese women? *International journal for vitamin and nutrition research*. 2001;71(1):25-29.
- NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (NOF).** [en línea]. <http://www.nof.org/prevention/exercise.htm> [consulta: 24 de abril de 2006].
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC).** Vitamin D. En: *Recommended dietary allowances*. Food and Nutrition Board. National Research Council. 10ª edición. Washington, DC: National Academy Press, 1989. p. 92-98.

- NATIONAL RESEARCH COUNCIL.** Obesity and eating disorders. En: National Research Council. *Diet and health: implications for reducing chronic disease risk*. USA: National Academy Press, 1989. p. 563-594.
- NATRI, A.M.; SALO, P.; VIKSTEDT, T.; PALSSA, A.; HUTTUNEN, M.; KÄRKKÄINEN, M.U.M.; SALOVAARA, H.; PIIRONEN, V.; JAKOBSEN, J.; LAMBERG-ALLARDT, C.J.** Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-Hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *The Journal of Nutrition*. 2006;136(1); 123-127.
- NES, M.; VAN STAVEREN, W.A.; ZAJKÁS, G.; INELMAN, E.M.; MOREIRAS-VARELA, O.** Validity of the dietary history method in elderly subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1991; 45(3):97-104.
- NORMAN, A.W.** Cholecalciferol. Physiology. En: Sadler, M.J.; Strain, J.J.; Caballero, B. (eds). *Encyclopedia of Human Nutrition*. Academic Press. 2003. p. 1213-1220.
- NORMAN, A.W.** Intestinal calcium absorption: a vitamin D-hormone-mediated adaptive response. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;51:290-300.
- NOWSON, C.A.; GREEN, R.M.; HOPPER, J.L.; SHERWIN, A.J.; YOUNG, D.; KAYMAKCI, B.; GUEST, C.S.; SMID, M.; LARKINS, R.G.; WARK, J.D.** A co-twin study of the effect of calcium supplementation on bone density during adolescence. *Osteoporosis International*. 1997;7:219-225.
- OLIVERI, M.B.; LADIZESKY, M.; MAUTALEN, C.A.; ALONSO, A.; MARTÍNEZ, L.** Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone and Mineral*. 1993;20:99-108.
- OMS.** Ingesta de nutrientes por la población: metas para la prevención de las enfermedades crónicas relacionadas con la dieta. En: Informe de una consulta mixta de expertos OMS/FAO. *Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (OMS), 2003. p. 158-163.
- OMS.** Vitamin D. En: Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. *Human Vitamin and Mineral Requirements*. Roma: FAO and WHO, 2002. p. 109-120.
- OOMS, M.E.; ROOS, J.C.; BEZEMER, P.D.; VAN DER VIJGH, W.J.F.; BOUTER, L.M.; LIPS, P.** Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80:1052-1058.
- ORIA, E.** Factores preventivos y nutricionales de la osteoporosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2003;26(Suple.3):81-90.

- ORTEGA, F.B.; RUÍZ, J.R.; CASTILLO, M.J.; MORENO, L.A.; GONZÁLEZ-GROSS, M.; WÄRNBERG, J.; GUTIÉRREZ, A.; GRUPO AVENA.** Bajo nivel de forma física en los adolescentes españoles. Importancia para la salud cardiovascular futura (Estudio AVENA). *Revista Española de Cardiología*. 2005;58(8):898-909.
- OUTILA, T.A.; KÄRKKÄINEN, M.U.; LAMBERG-ALLARDT, C.J.** Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74:206-210.
- OVESEN, L.; ANDERSEN, R.; JAKOBSEN, J.** Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proceeding of the Nutrition Society*. 2003a;62:813-821.
- OVESEN, L.; BROT, C.; JAKOBSEN, J.** Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2003b;47:107-113.
- PARFITT, A.M.; GALLAGHER, J.C.; HEANEY, R.P.; JOHNSTON, C.C.; NEER, R.; WHEDON, G. D.** Vitamin D and bone disease in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1982;36:1014-31.
- PEACOCK, M.** Effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton. *Osteoporosis International*. 1998;8(2):S45-S51.
- PEDREGAL, C.; AVENDAÑO, C.** Fármacos que interaccionan con receptores intracelulares (I). Receptores de hormonas esteroideas, tiroideas y otros. En: Avendaño, C. *Introducción a la química farmacéutica*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, 1993. p. 491-524.
- PEDRERA ZAMORANO, J. D.; LAVADO GARCÍA, J. M.; RICO LENZA, H.** 1. Antecedentes. En: Pedrera Zamorano, J. D.; Lavado García, J. M.; Rico Lenza, H. *Ingesta moderada de cerveza y masa ósea en mujeres sanas pre, peri y postmenopáusicas*. Madrid: Centro de Información Cerveza y Salud, 2004. p. 8-10. 2004
- PRENTICE, A.** What are dietary requirements for calcium and vitamin D?. *Calcified Tissue International*. 2002; 70:83-88.
- PRENTICE, A.** El problema de la osteoporosis. En: Grande Covian, F.; Varela, G.; Conning, D. *Reflexiones sobre nutrición humana*. Bilbao: Fundación BBVA, 1994. p. 259-275.
- PRIMO YÚFERA, E.** Los pescados. En: Primo Yúfera, E. *Química de los alimentos*. Madrid: 1997b. p. 385-400.

- PRIMO YÚFERA, E.** Vitaminas y minerales. En: Primo Yúfera, E. *Química de los alimentos*. Madrid: 1997a. p. 43-72.
- PROYECTO OPTIFORD.** [en línea]. <http://www.optiford.org/> [consulta: 23 de noviembre de 2005].
- PUGA GONZÁLEZ, M.D.; ABELLÁN GARCÍA, A.** Introducción. En: Puga González, M.D. *Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España. Previsión al año 2010*. Madrid: Fundación Pfizer, 2002. p. 8-19.
- QUESADA GÓMEZ, J.M.** Vitamina D. En: Riancho Moral, J.A.; González Macías, J. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Madrid: Jarpyo editores, 2004. p. 29-33.
- QUESADA GÓMEZ, J.M.; LUQUE, F.** Funciones óseas y extraóseas del sistema endocrino de la vitamina D. En: Rapado Errazti, A.; Díaz Curiel, M. (editores). *Hipovitaminosis D en España*. Madrid: FHOEMO, 2000. p. 15-27.
- QUESADA, J.M.; JANS, I.; BENITO, P.; JIMENEZ, J.A.; BOUILLON, R.** Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age and Ageing*. 1989;18:392-397.
- QUINTAS HERRERO, M.E.** Osteoporosis. En: Requejo Marcos, A.M.; Ortega Anta, R. *Nutriguía: Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid: Editorial Complutense, 2000. p. 169-176.
- RAPADO ERRAZTI, A.** Metabolismo de la vitamina D. En: Rapado Errazti, A.; Díaz Curiel, M. (editores). *Hipovitaminosis D en España*. Madrid: FHOEMO, 2000. p. 1-13.
- RAPADO ERRAZTI, A; DÍAZ CURIEL, M.** Introducción. En: Rapado Errazti, A.; Díaz Curiel, M. (editores). *Hipovitaminosis D en España*. Madrid: FHOEMO, 2000. p. IX-X.
- RAPURI, P.B.; GALLAGHER, J.C.** Effect of Vitamin D supplement use on serum concentrations of total 25OHD levels in elderly women. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2004; 89-90(1-5):601-604.
- RAPURI, P.B.; GALLAGHER, J.C.; HAYNATZKI, G.** Effect of vitamins D₂ and D₃ supplement use on serum 25OHD concentration in elderly women in summer and winter. *Calcified Tissue International*. 2004; 74(2):150-156.
- RAPURI, P.B.; KINYAMU, H.K.; GALLAGHER, J.C.; HAYNATZKA, V.** Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(5):2024-2032.

- RETTBERG, P.; HORNECK, G.; ZITTERMANN, A.; HEER, M.** Biological dosimetry to determine the UV radiation climate inside the MIR station and its role in vitamin D biosynthesis. *Adv. Space Res.* 1998;22(12):1643-1652.
- RIANCHO, J.A.** Osteomalacia y raquitismo. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas.* 2004;13(4):77-79.
- RINGØ, E.; BURKOW, I.C.** Seasonal variation in lipid composition of immature arctic charr, *Salvelinus alpinus* (L.), caught in the littoral zone in Lake Takvatn, northern Norway. *Fisk. Dir. Skr. Ser. Ernaering.* 1990;3(1):19-25.
- RODRÍGUEZ SORIANO, J.** Nutrición y patología renal crónica. En: Hernández Rodríguez, M. *Alimentación infantil.* 3ª edición. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001. p. 249-258.
- ROJAS HIDALGO, E.** Deficiencias vitamínicas. En: Rojas Hidalgo, E. *Vitaminas: consideraciones bioquímicas, nutricionales y terapéuticas.* Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia, 1998d. p. 251-282.
- ROJAS HIDALGO, E.** Fuentes y recomendaciones de vitaminas. En: Rojas Hidalgo, E. *Vitaminas: consideraciones bioquímicas, nutricionales y terapéuticas.* Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia, 1998a. p. 19-58.
- ROJAS HIDALGO, E.** Las vitaminas en profiláctica y terapéutica. En: Rojas Hidalgo, E. *Vitaminas: consideraciones bioquímicas, nutricionales y terapéuticas.* Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia, 1998e. p. 283-302.
- ROJAS HIDALGO, E.** Metabolismo de las vitaminas. En: Rojas Hidalgo, E. *Vitaminas: consideraciones bioquímicas, nutricionales y terapéuticas.* Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia, 1998c. p. 121-172.
- ROJAS HIDALGO, E.** Vitaminas y sustancias afines. En: Rojas Hidalgo, E. *Vitaminas: consideraciones bioquímicas, nutricionales y terapéuticas.* Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia, 1998b. p. 83-120.
- ROMÁN VIÑAS, B.; SERRA MAJEM, L.; RIBAS BARBA, L.; PÉREZ RODRIGO, C.; ARANCETA BARTRINA, J.** Crecimiento y desarrollo: Actividad física. En: Serra Majem, L.; Aranceta Bartrina, J.; Rodríguez-Santos, F. *Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid.* Barcelona: Masson, 2003. p. 57-74.
- RUCKER, D.; ALLAN, J.A.; FICK, G.H.; HANLEY, D.A.** Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *Canadian Medical Association Journal.* 2002;166(12):1517-1524.
- SÁNCHEZ, A.; PUCHE, R.; ZENI, S.; OLIVERI, B.; GALICH, A.M.; MAFEEI, L.; PLANTALECH, L.; POUDES, G.; BREGNI, C.** Papel del calcio y de la vitamina

D en la salud ósea (Parte I). *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2002;11(6):201-17.

SCRAGG, R.; KHAW, K-T.; MURPHY, S. Life-style factors associated with winter serum 25-hydroxyvitamin D levels in elderly adults. *Age and ageing*. 1995; 24:271-275.

SCHARLA, S.H.; SCHEIDT-NAVE, C.; LEIDIG, G.; WOITGE, H.; WÜSTER, C.; SEIBEL, M.J.; ZIEGLER, R. Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: a population-based study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 1996; 104:289-292.

SCHOPPEN, S.; PÉREZ-GRANADOS, A.M.; CARBAJAL, A.; DE LA PIEDRA, C.; VAQUERO, M.P. Bone remodelling is not affected by consumption of a sodium-rich carbonated mineral water in healthy postmenopausal women. *British Journal of Nutrition*. 2005;93:339-344.

SEMBA, R.D.; GARRETT, E.; JOHNSON, B.A.; GURALNIK, J.M.; FRIED, L.P. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72:1529-1534.

SERRA MAJEM, L.; ARANCETA BARTRINA, J. Ingesta de energía y nutrientes en la población infantil y juvenil española: variables socioeconómicas y geográficas. En: Serra Majem, L.; Aranceta Bartrina, J. *Nutrición infantil y juvenil. Estudio enKid*. Barcelona: Masson, 2002. p. 83-90.

SERRA MAJEM, L.; RIBAS BARBA, L.; PÉREZ RODRIGO, C.; ARANCETA BARTRINA, J. Anexo I. Consumo de grupos de alimentos por edad y sexo. En: Serra Majem, L.; Aranceta Bartrina, J. *Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid*. Barcelona: Masson, 2004. p. 27-42.

SIGURDSSON, G.; FRANZSON, L.; STEINGRIMSDOTTIR, L.; SIGVALDASON, H. The association between parathyroid hormone, vitamin D and bone mineral density in 70-year-old Icelandic women. *Osteoporosis International*. 2000;11:1031-1035.

SOSA HENRÍQUEZ, M. Necesidades de vitamina D en el anciano. En: Rapado Errazti, A.; Díaz Curiel, M. (editores). *Hipovitaminosis D en España*. Madrid: FHOEMO, 2000. p. 45-54.

STOCKLEY, I.H. Capítulo 24. Varios. En: Stockley, I.H. *Stockley Interacciones farmacológicas*. 1ª edición. Barcelona: Pharma Editores, 2004. p. 715-790.

TANGPRICHA, V.; KOUTKIA, P.; RIEKE, S.M.; CHEN, T.C.; PÉREZ, A.A.; HOLICK, M.F. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach

- for enhancing vitamin D nutritional health. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77:1478-1483.
- TANGPRICHA, V.; PEARCE, E.N.; CHEN, T.C., HOLICK, M.F.** Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *The American Journal of Medicine*. 2002;112:659-662.
- TANNER, J. M.** Physical growth and development. En: Forfar, J.O.; Arneil, G.C. (editores). *Textbook of Paediatrics*. Edinburgh: Churchill, Livingstone, 1984. p. 278-330.
- THOMAS, M.K.; LLOYD-JONES, D.M.; THADHANI, R.I.; SHAW, A.C.; DERASKA, D.J.; KITCH, B.T.; VAMVAKAS, E.C.; DICK, I.M.; PRINCE, R.L.; FINKELSTEIN, J.S.** Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(12):777-783.
- TOJO GONZÁLEZ, R.** Complicaciones de la enfermedad celíaca. *Pediátrica*. 2005;25(2):76-78.
- UUSI-RASI, K.; HAAPASALO, H.; KANNUS, P.; PASANEN, M.; SIEVÄNEN, H.; OJA, P.; VUORI, I.** Determinants of bone mineralization in 8 to 20 year old Finnish females. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1997;51:54-59.
- VAN DER WIELEN, R.P.; LOWIK, M.R.; VAN DEN BERG, H.; DE GROOT, L.C.; HALLER, J.; MOREIRAS, O.; VAN STAVEREN, W.A.** Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *The Lancet*. 1995;346:207-210.
- VAQUERO RODRIGO, M.P.** Nutrición en la gestación y lactación. En: García Arias, M. T.; García Fernández, M. C. *Nutrición y Dietética*. León: Universidad de León, 2003. p. 237-246.
- VARELA MOREIRAS, G.** Introducción. En: Varela Moreiras, G.; Alonso Aperte, E. (editores). *Vitaminas y salud. De las enfermedades carenciales a las degenerativas*. Bilbao: Fundación BBVA, 2003. p. 17-24.
- VARELA MOREIRAS, G.** Vitaminas liposolubles. En: García Arias, M. T.; García Fernández, M. C. *Nutrición y Dietética*. León: Universidad de León, 2003. p. 138-148.
- VARELA, G.; PÉREZ, M.; RUIZ-ROSO, B.** Changes in the quantitative and qualitative composition of fat from fish, due to seasonality and industrial and culinary processing. *Bibliotheca Nutritio et Dieta*. 1990;46:104-109.
- VIETH, R.** Problems with direct 25-hydroxivitamin D assays, and the target amount of vitamin D nutrition desirable for patients with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2000;11:635-636.

- VIETH, R.; CHANG, P.C. R.; MACFARLANE, G.D.** Efficacy and safety of vitamin D₃ intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73:288-294.
- VILLA-NAVARRO, J.; NAKAGAWA, H.; TAKABA, M.** Changes in lipid accumulation of young red sea bream, *Pagrus major* released into the Inland Sea of Japan (Setonaikai). *La mer*. 1990;28:286-291.
- WALTER, P.** Historia de las vitaminas: pasado, presente y futuro. En: Varela Moreiras, G.; Alonso Aperte, E. (editores). *Vitaminas y salud. De las enfermedades carenciales a las degenerativas*. Bilbao: Fundación BBVA, 2003. p. 25-36.
- WEAVER, C.M.; PEACOCK, M.; JOHNSTON, C.C., Jr.** Adolescent nutrition in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(6):1839-1843.
- WEBB, A.R.; KLINE, L.; HOLICK, M.F.** Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67(2):373-378.
- WHARTON, B.; BISHOP, N.** Rickets. *The Lancet*. 2003;362:1389-1400.
- WOOLLARD, D.C.; INDYK, H.E.** Cholecalciferol. Properties and determination. En: Sadler, M.J.; Strain, J.J.; Caballero, B. (eds). *Encyclopedia of Human Nutrition*. Academic Press. 2003. p. 1205-1213.
- YAN, L.; ZHOU, B.; WANG, X.; D'ATH, S.; LAIDLAW, A.; LASKEY, M.A.; PRENTICE, A.** Older people in China and the United Kingdom differ in the relationships among parathyroid hormone, vitamin D, and bone mineral status. *Bone*. 2003;33:620-627.
- YBARRA, J.; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, J.; RIUS, X.; RODRÍGUEZ-ESPINOSA, J.; GICH, I.; PÉREZ, A.** Biodisponibilidad de la vitamina D e hiperparatiroidismo secundario en el paciente obeso mórbido antes y después de cirugía bariátrica. *Revista Española de Obesidad*. 2003;1(2):26.
- ZITTERMAN, A.; SCHELD, K; STEHLE, P** Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998;52:501-506.