



TESI DOCTORAL

“DÈFICIT DE VITAMINA D ENTRE LA GENT GRAN. ESTUDI
EPIDEMIOLÒGIC I CONSEQÜÈNCIES CLÍNiques ASSOCIADES”

Memòria presentada per Montserrat Vaqueiro Subirats per optar al grau de

Doctora en Medicina

Directors

Jaume Almirall Daly - Maria Lluïsa Baré Mañas - Fernando Segura Porta

DEPARTAMENT DE MEDICINA

- Barcelona, 2012 -

Al mariner d'ulls blau-gris, sempre amb nosaltres

DIRECTORS DE TESI

JAUME ALMIRALL DALY, Metge Consultor de Nefrologia, Corporació Sanitària del Parc Taulí, Sabadell. Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

MARIA LLUISA BARE MAÑAS, Metge Consultor Hospitalari d'Epidemiologia i Salut Pública, Corporació Sanitària del Parc Taulí, Sabadell. Professora Associada del Departament de Pediatria, Ginecologia i Obstetrícia, i Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

FERNANDO SEGURA PORTA, Director del Servei de Malalties Infeccioses de la Corporació Sanitària del Parc Taulí, Sabadell. Director de la Càtedra de Malalties Infeccioses de la Corporació Sanitària del Parc Taulí. Professor titular de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

PRESENTACIÓ

La següent tesi està estructurada seguint la normativa de la Universitat Autònoma de Barcelona per la seva presentació com compendi de publicacions. Els articles inclosos en la mateixa són els següents:

1. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 674 años. Med Clin (Barc). 2006;127(17): 648-50

2) Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. Med Clin (Barc). 2007;129(8): 287-91

3) Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 503-509

Aquests treballs constitueixen l'estudi multicèntric D'AVIS, projecte d'àmbit poblacional, en adults ambulatoris majors de 64 anys i finançat per Italfarmaco.

EQUIP INVESTIGADOR

EQUIP DE RECERCA:

Dra. Montse Vaqueiro Subirats. Albada Centre Sociosanitari. CSPT.
Coordinadora de l'estudi.

Dra. Esperança Anton Nieto. Albada Centre Sociosanitari. CSPT.

Dra. Eulàlia Andreu Casañas. Unitat de Convalescència. Hospital Sabadell. CSPT.

Dr. Antonio Moya. CAP Castellar del Vallès.

Dra. Rosa Sampere. SOU Castellar del Vallès.

Dr. Eduard Villar Silvestre. Residència ICASS Sant Llorenç Savall.

Dra. Marisa Barè Mañas. Unitat d'Epidemiologia CSPT.

COORDINADORS DE LES ABS PARTICIPANTS:

Dra. Montserrat Barè Mañas. ABS 2 Creu Alta. Sabadell

Dr. Albert Milà Niubò. ABS 6 Creu Barberà. Sabadell

Col·laboradors: Teresa Cinca i Francesc Soler

Dra. Cristina Prat Asensio. ABS 4B Can Rull. Sabadell

Sra. Paquita Soler Girabau. Adjunta ABS 1B Gaudí. Sabadell

Col·laboradora: Angustias Gil

Dr. Enrique Galvez Hernandez. ABS Castellar del Vallès.

AGRAÏMENTS

A tots els professionals de les ABS que han col·laborat en el projecte, al personal d'infermeria l'ajuda tècnica de la qual ha estat inestimable, al Laboratori del Consorci Sanitari de Terrassa, i, sobretot a totes les persones participants per la seva consideració i paciència.

Al Dr. Jaume Almirall per la seva col·laboració i aportació en el nostre estudi, els seus ànims i la seva capacitat pràctica i crítica derivada d'una actitud molt positiva.

Al Dr. Ferran Segura, qui fa anys en va obrir la porta que em conduïria a la meva experiència en el fascinant món de la relació metge-malalt i que amb la co-direcció d'aquesta tesi d'alguna manera dibuixa els extrems de la meva vida professional.

A la Dra. Marisa Baré per la seva col·laboració durant els anys de treball en el disseny, la posta en marxa i l'anàlisi d'aquest projecte.

Al Dr. Antonio Nogueras que ha tingut en consideració l'esforç que ha representat per a mí la preparació d'aquesta petita contribució a la recerca i pel seu interès i suport.

A la Pilar Segura i la Muntsa Carbonell que sempre, sol·lícites, m'han ajudat en problemes de logística.

A tots els meus companys del Parc Taulí, que ja són part de la meva història i per poder compartir amb ells la seva experiència professional i humana. Especialment a la Dra Esperança Anton amb qui he treballat intensament i amb la que hem tingut alguns projectes de futur.

Al meu Equip de treball amb el que he tingut la sort de compartir els resultats d'uns anys d'intensa labor en la relació amb el malalt i la família, sovint nodrida d'un aiguabarreig de situacions entre difícils, esgotadores, o fins i tot emocionalment doloroses, tot i que també han estat plens de situacions entranyables que ens han deixat un grat regust per la satisfacció d'haver estat útils en situacions en les que el 'dolor' era el principal protagonista.

A la Dra. Lupe Serrate pel vincle d'uns anys plens de joventut i entusiasme, i per ser la primera persona dins del món laboral que em va donar una mà d'amiga per guiar-me en les primeres passes per un camí totalment desconegut i incert.

A la Dra. Maria Turu, bona amiga i companya, sempre tant sol·lícita i disposada

a donar-me ànim en els moments més difícils en aquesta laboriosa tasca i com en qualsevol altra circumstància.

Al Dr. German Diestre, company al que tinc en gran estima, i especialment per la seva disposició i suport amb els seus coneixements informàtics.

Al Dr. Anisi Moron, persona de gran qualitat professional i humana, amb la que he pogut mantenir llargues i interessants converses, tant en el terreny professional com personal.

El meu agraïment també a la Dra Roser Trallero per estar sempre disposada a comentar qualsevol dubte, la Dra Marta Larrosa del Servei de Reumatologia del nostre hospital per la revisió dels dos primers manuscrits.

A Italfarmaco SA qui va assumir les despeses de les determinacions biològiques i va facilitar totes les reunions informatives i formatives (no poques) amb les diferents Àrees Bàsiques i amb els participants en l'estudi.

A Marcos Catalan del Servei de Biblioteca de la CSPT qui m'ha ensenyat el maneig de nous sistemes de registre en la cerca bibliogràfica.

Al meu company, qui mai ha volgut res especial per a ell, al qui tant admiro i per tantes raons, entre les que destacaria la seva manera d'exercir la professió amb la seva màxima preocupació: el malalt, amb un gran sentit del deure i seva voluntat d'obrar amb la màxima equitat.

Al Bernat i la Marina, als qui estimo com si fossin els meus fills. A la qui sempre serà la meva llum i motiu d'orgull, la meva filla: Laia.

Als meus estimats pares dels qui he après tantes coses i perquè m'han ensenyat a valorar les 'petites coses' de cada dia i a procurar superar l'adversitat cercant sempre l'aspecte més positiu. A la meva germana Maria Isabel, aquesta noia ferma i valenta que sempre ens ha fet costat. A la resta de la meva família a la que tant estimo.

I finalment un agraïment molt especial al Dr. Miquel Vilardell qui gràcies a la persona que és ha fet possible la lectura d'aquesta tesi.

1. INTRODUCCIÓ	15
1.1. Vitamines	15
1.2. Vitamina D	15
1.2.1. Classificació de la vitamina D	16
1.2.1.1. Vitamines naturals (Calciferols).....	16
1.2.1.2. Anàlegs de la vitamina D	16
1.3. Fonts de vitamina D	17
1.4. Metabolisme i funcions de la vitamina D	17
1.4.1. Efectes 'clàssics' de la vitamina D en relació al calci i el fòsfor. Interacció de la PTH i la calcitonina (CT).	20
1.4.2. Efectes 'no clàssics' de la vitamina D.....	22
1.5. Determinació de l'estat orgànic de la vitamina D	22
1.5.1 Variabilitat dels sistemes de mesura del 25[OH]D i problemes d'interpretació entre laboratoris	23
1.6. Classificació de la hipovitaminosi D i estat orgànic òptim	24
1.7. Epidemiologia de la hipovitaminosi D	25
1.8. Factors de risc relacionats amb la hipovitaminosi D	26
1.9. Manifestacions clíniques òssies, neuromusculars i extra-esquelètiques de la hipovitaminosi D:	28
1.9.1. Conseqüències musculoesquelètiques: Raquitisme, osteomalàcia, osteoporosi i efectes neuromusculars	29
1.9.2. Conseqüències extra-esquelètiques.....	30
1.9.2.1. Vitamina D i sistema immunitari.....	31
1.9.2.2. Vitamina D i càncers.....	34
1.9.2.3. Vitamina D i efectes cardiovasculars	34
1.9.2.3.1 Vitamina D i tensió arterial (TA).....	36
1.9.2.3.2. Vitamina D i altres factors de risc cardiovascular	38
1.10. Prevenció de la hipovitaminosi D	39
2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	47
3. HIPOTESI	49
4. OBJECTIUS	51
5. AMBIT I MÈTODE D'ESTUDI	53
5.1. Disseny i població objecte d'estudi	53
5.2. Període d'estudi	53
5.3. Criteris d'inclusió i exclusió	53
5.4. Mostra	54
5.5. Instrumentalització	55
5.5.1. Etapes de la instrumentalització.....	55
5.5.2. Fonts d'informació i variables.	55
5.5.3. Determinacions analítiques	56
5.6. DEFINICIÓ DE LES PRINCIPALS VARIABLES:	57
5.6.1. Variables descriptives	57
5.6.2. Variables de resultat.....	58
5.7. ANÀLISI DE DADES:	58

6. RESULTATS	61
6.1. Estudi per la valoració del llindar òptim de vitamina D i determinació de la prevalença i la classificació de l'estat d'hipovitaminosi D en la població major de 64 anys	63
Med Clin (Barc). 2006;127(17):648-50	63
6.2. Estudi dels factors de risc associats a la hipovitaminosi D en la població major de 64 anys sense factors de risc coneguts.	67
Med Clin (Barc). 2007;129(8):287-91	67
6.3. Estudi per analitzar l'associació entre la mesura de les concentracions de 25-hidroxitamina D en sèrum i la tensió arterial en la població major de 64 anys	73
Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 503–509.....	73
7. DISCUSSIÓ	77
7.1. Valoració del llindar òptim de VD i classificació de l'estat d'hipovitaminosi D en la població major de 64 anys	77
7.2. Prevalença de l'estat d'hipovitaminosi D	83
7.3. Associació de la hipovitaminosi D amb l'exposició solar i altres factors de risc relacionats	86
7.4. Conseqüències de la hipovitaminosi D en aspectes de salut	91
7.5. Associació entre els nivells de 25[OH]D i la tensió arterial alta en les persones grans ⁹³	
7.5.1. Associació dels factors de risc d'hipovitaminosi D amb la HTA	95
7.5.2. Mecanismes que podrien explicar una possible influència de la vitamina D sobre la modificació del risc cardiovascular.....	96
7.5.3. Efectes de la suplementació de VD en la TA.....	98
7.5.4. Relació dels nivells baixos de VD amb el risc d'esdeveniments cardiovasculars.....	100
7.6. Prevenió i tractament	103
7.6.1. Recomanacions per l'exposició solar.....	104
7.6.2. Recomanacions per la ingesta i la suplementació	105
8. LIMITACIONS DE L'ESTUDI	109
9. CONCLUSIONS	111
9.1. Respecte al primer objectiu	111
9.2. Respecte al segon objectiu	111
9.3. Respecte al tercer objectiu	112
10. BIBLIOGRAFIA	113
11. ANNEXES	131
12. PUBLICACIONS	143

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Vitamines

Les vitamines són micronutrients que no podem sintetitzar. Són essencials com a co-factors enzimàtics de gran varietat de processos químics i el seu dèficit dona lloc a alteracions del metabolisme i a diverses manifestacions clíniques, per el que es precisa la seva aportació a través dels aliments, tot i que en petites quantitats. En general, en una dieta suficientment variada, es cobreixen perfectament les necessitats orgàniques de vitamines.

Tradicionalment les vitamines es classifiquen en (1):

- a) Hidrosolubles (solubles en aigua): Grup de vitamines B, C i H. S'eliminen ràpidament amb la orina, motiu pel qual presenten un risc toxicològic pràcticament nul amb dosis convencionals.
- b) Liposolubles (solubles en greixos): A (retinol i derivats), **D (calciferols)**, E (tocoferols) i K (menadiones). Tendeixen a acumular-se als teixits grassos de l'organisme. Per aquest motiu, tenen un major risc en cas de sobredosificació, ja que son eliminades molt més lentament que les vitamines hidrosolubles.

1.2. Vitamina D

Els coneixements sobre la vitamina D (VD) han progressat molt durant els darrers anys com ho demostra el nombre creixent de publicacions sobre el tema (2).

Tot i que genèricament és denominada com VD, a la natura es troba en les formes de vitamina D₂ (VD₂) i de vitamina D₃ (VD₃), amb un metabolisme suposadament similar en l'organisme humà. Avui dia més que una vitamina, se la considera una pro-hormona, part essencial d'un complex sistema endocrí a partir del qual es forma la 25-hidroxivitamina D [25[OH]D o calcidiol] i posteriorment la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25[OH]₂D o calcitriol], és a dir, la "hormona D" (3, 4). Tenint en compte que el concepte de vitamina fa referència a un compost que es deriva de la dieta, i atès que la major part de VD està satisfeta per la producció endògena, sembla clar que el terme 'vitamina' és poc apropiat (4). Tècnicament es considera una hormona i el seu sistema hormonal està format per diferents metabòlits que inclouen, des dels precursors de síntesi cutània o els components dietètics, fins al metabòlit més actiu, la 1,25[OH]₂D (5).

1.2.1. Classificació de la vitamina D

1.2.1.1. Vitamines naturals (Calciferols)

L'ergocalciferol (VD₂) d'origen vegetal i el colecalciferol (VD₃) d'origen animal, són precursors biològics dels derivats amb activitat hormonal: alfacalcidiol, calcifediol, calcitriol. L'èsser humà és capaç de produir la seva pròpia VD₃ (colecalciferol) a partir del colesterol, però per això necessita l'exposició a les radiacions ultraviolades de la llum solar, d'aquí la importància del consum de VD en les zones geogràfiques poc assolellades (1).

1.2.1.2. Anàlegs de la vitamina D

El coneixement del metabolisme de la VD i de l'important paper fisiològic que tenen els seus metabòlits ha motivat que el grup terapèutic ocupat tradicionalment per l'ergocalciferol (VD₂) o el colecalciferol (VD₃), s'hagi vist incrementat per les series dels derivats hidroxilats del colecalciferol.

Els derivats amb activitat vitamínica D es poden dividir en tres grups (1):

- 1) VITAMINES NATURALS (calciferols): ergocalciferol (VD₂), colecalciferol (VD₃):
 - Administrades per via oral, segueixen essent els preferibles en deficiències dietètiques. Entre els medicaments de l'especialitat, alguns són de VD₂ i altres de la VD₃ (4).
- 2) DERIVATS HIDROXILATS EN POSICIÓ 1 α : Calcitriol, Alfacalcidiol Paricalcitol
 - S'utilitzen principalment en: a) Malalties com l'osteodistrofia associada a insuficiència renal per la incapacitat renal de biotransformació de la VD, en casos d'hipoparatiroidisme i en certes malalties genètiques, especialment el raquitisme resistent a VD; b) En casos on es requereixi una elevació ràpida de la calcèmia
- 3) DERIVATS HIDROXILATS EN POSICIÓ 25: Calcifediol
 - El calcifediol s'utilitza en els casos de deficiència de VD per disfunció hepàtica, per exemple l'osteomalàcia per anticonvulsivants que apareix després de teràpies perllongades amb fenitoïna i fenobarbital, tot i que a la pràctica també s'ha demostrat eficaç en l'osteodistrofia renal.

1.3. Fonts de vitamina D

La principal font de VD, tant per nens com per adults, és l'exposició de la pell a la llum solar (VD₃) i en menor proporció la incorporada amb la dieta.

La irradiació solar, bàsicament durant els mesos d'estiu, proporciona més del 90% dels requisits d'aquesta vitamina (3, 4, 6-9). Només en les persones amb escassa exposició al sol, com les persones d'edat, i en el cas de les persones malaltes, l'aport alimentari de VD és clau (10). La ingesta dietètica de VD només proporciona el 10-20% del nutrient necessari (11).

La VD₂, o ergocalciferol, és un producte que s'obté mitjançant la irradiació ultraviolada d'un esterol vegetal o dels aliments(11).

La VD₃ que es produeix a la pell, es troba en poques fonts d'aliments com són els peixos grassos (salmó, caballa, sardines, bacallà, el bagre, el verat, el salmó, l'anguila), el fetge, alguns olis de peix com l'oli de fetge de bacallà, el rovell de l'ou, la llet, la carn de fetge cuita, la mantega i la carn vermella i els aliments suplementats amb aquesta vitamina (4, 7).

És preferible el consum de peix d'origen salvatge que el de piscifactoria ja que aquest pot contenir només una quarta part de la vitamina. També els processos d'elaboració hi poden influenciar, per exemple l'arengada fumada conté aproximadament 4 µg (160 UI) per 100 g mentre que l'arengada crua en conté 40 µg (1.600 UI) per 100g.

Pel que fa als vegetals, els bolets i els cereals suplementats [2 µg i 8 µg per 100 g] són l'única font substancial vegetariana de VD₂ tot i que en petites quantitats. És per tot plegat que molts països permeten, i fins i tot encoratgen, la fortificació dels aliments (12, 13).

1.4. Metabolisme i funcions de la vitamina D

El renovat interès en relació al metabolisme i acció de la VD és degut per una banda a la tendència actual cap a una nutrició insuficient d'aquesta vitamina arreu del món, i per l'altra, pels nous coneixements sobre les seves accions hormonals autocrines i paracrines (2). En els darrers 20 anys s'ha passat d'utilitzar-la tan sols pel tractament del raquitisme o l'osteomalàcia, a considerar-la com una hormona endocrina (3).

La VD₃ és un metabolit produït a la pell durant l'exposició solar - llum UV-B en una longitud d'ona entre 270 i 300 nm - a partir del seu precursor bàsic, el 7-dehidrocolesterol (7-DHC) emmagatzemat a la capa de Malpighi de la epidermis, el qual es fotolitza a previtamina D₃ (preD₃) en la membrana plasmàtica dels queratinòcits. El calor corporal converteix la preD₃ a VD₃ (colecalciferol) (Figura 1).

En la situació d'exposició intensa al sol, l'excessiva radiació dels raigs UV-B, no causa intoxicació per VD, ja que l'excés de preD_3 i VD_3 es fotolitza a productes biològicament inactius. Existeix doncs un control sobre els nivells endògens de VD_3 ja que malgrat les exposicions perllongades al sol només es produeixen mínims increments. A la pell també es troben altres compostos relacionats amb aquesta vitamina però mancats d'activitat vitamínica (lumisterol, taquisterol, 5,6-transvitamina D_3). El teixit adipós i el múscul són els llocs de major dipòsit de VD en relació amb el contingut de l'organisme (14).

Sigui quina sigui la font d'adquisició de la VD biològicament inert - sintetitzada a la pell (VD_3), ingerida amb els aliments (VD_2 o VD_3), o aportada amb suplementes (VD_2 o VD_3) -, és transportada a la sang per una proteïna sintetitzada al fetge - la *DBP* ("vitamin D binding protein") -, i pot emmagatzemar-se en els adipòcits del teixit gras, o ser transportada al fetge on es produirà una primera hidroxilació en el carboni 25 per l'enzim 25-hidroxilasa, donant lloc a la 25-hidroxivitamina D ($25[\text{OH}]\text{D}$) i posteriorment transportada al túbul proximal del ronyó on es produirà una segona hidroxilació en el carboni 1 per la 1- α -hidroxilasa, per obtenir la 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$), considerada com la forma biològica activa i que està regulada per un estricte feed-back endocrí (Figura 1).

Al ronyó es produeix una segona hidroxilació per la 24-hidroxilasa que és molt important, donant lloc a la formació de la $24,25[\text{OH}]_2\text{D}$ (Figura 1) amb una activitat escassa i similar a la del seu precursor, la $25[\text{OH}]\text{D}$. D'aquesta forma, quan la quantitat de $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ de l'organisme és suficient, es forma la $24,25[\text{OH}]_2\text{D}$ ulteriorment catabolitzada (3)

Els enzims involucrats en aquest procés estan regulats per la hipocalcèmia - PTH i les concentracions baixes de fosfats. Així, en condicions de normocalcèmia es produirien ambdòs metabòlits, encara que amb major predomini de la $24,25[\text{OH}]_2\text{D}$. En situació d'hipocalcèmia s'estimularia la secreció de PTH, i aquesta al seu torn, estimularia la 1- α -hidroxilasa renal, de manera que es sintetitzaria més $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ que tendria a restaurar la normocalcèmia, alhora que es suprimiria la 24-hidroxilació (3).

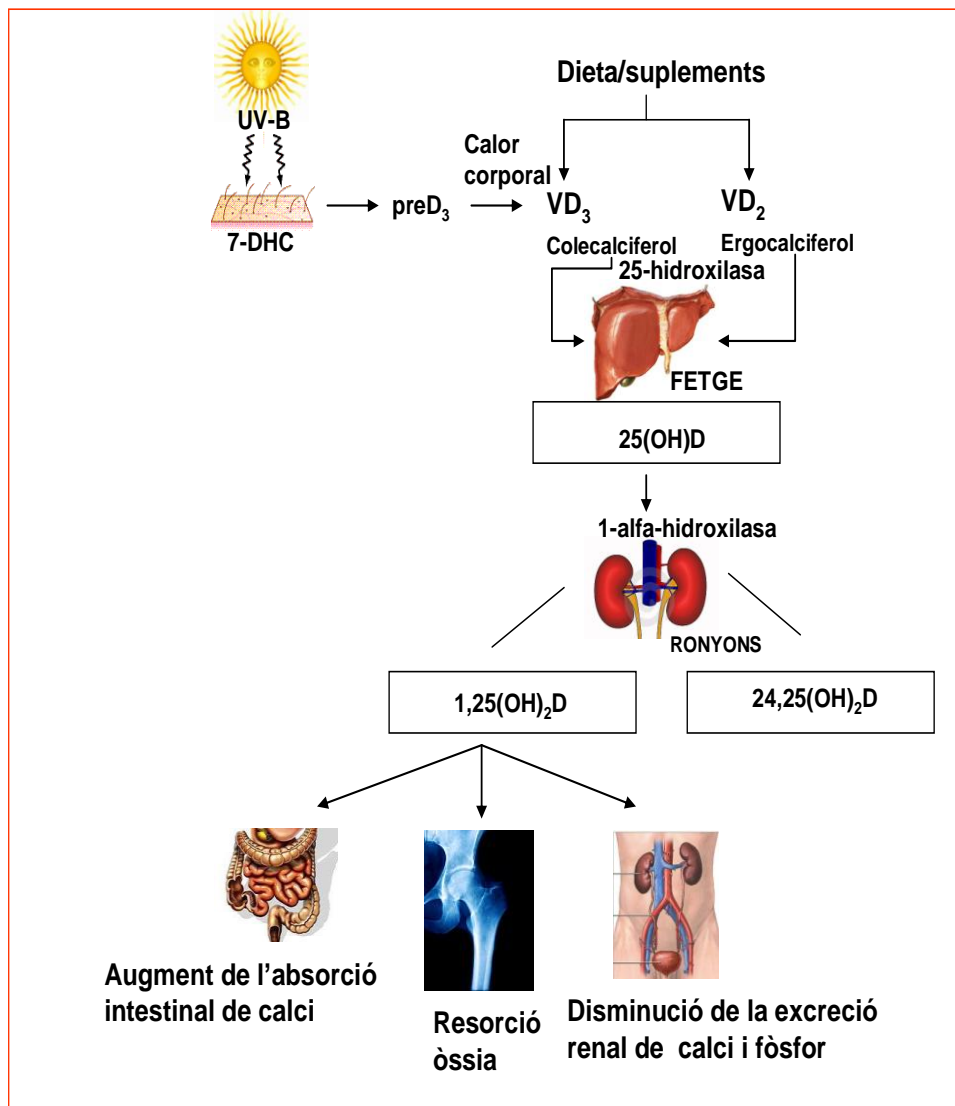
La hidroxil·lació a nivell hepàtic, en canvi, no està regulada, es a dir, quan major sigui la quantitat de VD sintetitzada o ingerida, major serà la quantitat de $25[\text{OH}]\text{D}$ formada (4, 7, 15, 16).

Així doncs, la principal via d'inactivació de la VD és el pas d'hidroxilació addicional realitzat per la 24-hidroxilasa, enzim que també s'expressa en gairebé tots els teixits.

La $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ circulant travessa la membrana cel·lular del citoplasma de les cèl·lules per unir-se als seus receptors (VDR) presents en un gran varietat de tipus cel·lulars (17).

En molts estudis 'in vitro' s'ha trobat que la majoria dels teixits i cèl·lules expressen els receptors VDR i la 1- α -hidroxilasa com la dels ronyons, que converteix la 25[OH]D en 1,25[OH]₂D. Sembla que aquestes cèl·lules tenen la capacitat d'activar i degradar la 25[OH]D després de realitzar la seva funció a nivell local, tot i que sembla que és probable que l'expressió del VDR disminueixi amb l'edat (3, 4, 7).

Figura 1: Activació metabòlica de la vitamina D a calcitriol i els seus efectes sobre l'homeòstasi del calci i fòsfat. Figura adaptada de la referència (16).



1.4.1. Efectes 'clàssics' de la vitamina D en relació al calci i el fòsfor. Interacció de la PTH i la calcitonina (CT).

La regulació de la homeostasi del Ca i el P depèn de la interacció de les hormones denominades calciotropes - PTH, $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ i calcitonina (CT) – (14)

A) Interacció Ca i VD.

Els ronyons serveixen com a òrgan endocrí per convertir la $25[\text{OH}]\text{D}$ a $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$, la qual juga un paper fisiològic important en el manteniment dels nivells extracel·lulars del Ca.

Del total de Ca plasmàtic, un 40% es troba unit a l'albumina, un 10% ho fa amb diferents anions (citrat, fosfat, bicarbonat) i un 50% es troba de forma lliure o ionitzada. Les cèl·lules mantenen una concentració bastant constant de Ca lliure. Els canvis en les concentracions de Ca iònic son sensades pel receptor del Ca a nivell de la glàndula paratiroides i del túbul renal

Per regular el metabolisme del Ca i del P, la $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ interactua amb el VDR de l'intestí prim i sobre el VDR dels osteoblastes (7).

La $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ produeix la elevació del Ca i el P del plasma per 3 mecanismes bàsics: 1) Estimula els enteròcits del budell prim per transportar Ca de la llum al compartiment plasmàtic. En les mateixes cèl·lules, també es produeix el transport del P; 2) Mobilitza el Ca de l'os conjuntament amb la PTH, depenent del Ca de la dieta; 3) Estimula la reabsorció del Ca en la part distal del túbul renal, conjuntament amb la PTH (18).

B) Interacció Ca- PTH

La regulació de la homeostasi càlcica duta a terme per la PTH, es realitza per la acció d'aquesta hormona sobre els receptors cel·lulars del teixit ossi i renal (19).

La disminució del Ca sanguini augmenta la producció de PTH, encarregada de mantenir els nivells de Ca en sang dins de valors normals, a través de varis mecanismes (7, 18):

1. Ronyó: Augmenta la reabsorció de Ca (impedeix que s'elimini) a nivell del túbul distal i col·lector renal i estimula la síntesi renal de la $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$, que s'encarrega d'incrementar l'absorció intestinal de Ca. La PTH es una hormona fosfàtica pel que augmenta la excreció urinària de fòsfor, augmenta la reabsorció tubular de magnesi, i també augmenta la excreció de sodi i bicarbonat.

2. Ós: Estimula la resorció òssia, activa la transformació dels osteoblastes i la seva evolució a osteoclastes i osteòcits. Amb la resorció òssia es produeix una destrucció de la matriu i la secreció de Ca a l'espai vascular, el que provoca una major porositat de l'os i una disminució de la densitat mineral òssia. D'aquesta manera, l'os es torna més fràgil, osteoporòtic i més procliu a les fractures. Al disminuir les concentracions de Ca i P de l'òs es desmineralitza i comporta el desenvolupament d'osteomalàcia amb disconfort i dolors ossis.
3. Budell: Al budell la PTH estimula la absorció activa de Ca i fòsfat, indirectament, a través de la estimulació renal de 1,25 [OH]₂ D.

C) Interacció Ca-Calcitonina

Respecte a l'altra hormona calciotropa, la calcitonina (CT), produïda per la tiroïdes, inhibeix la resorció òssia i disminueix la calcèmia (20)

Així doncs, la disminució de la VD s'associa amb una absorció deficient de Ca, un balanç negatiu del mateix, i un augment compensatori de la PTH, que comporta una excessiva resorció òssia (3). D'altra banda, la 1,25[OH]₂D circulant disminueix els nivells en sèrum de la PTH, directament per la disminució de la activitat de la glàndula paratiroides, i indirectament mitjançant l'augment del Ca sèric (7).

Probablement la malabsorció del Ca per dèficit de VD no es produeix fins que no es presenta un dèficit sever de vitamina degut al manteniment dels nivells de 1,25[OH]₂D mediat per la PTH (4).

En un estat baix de VD, el budell prim pot absorbir aproximadament el 10-15% del Ca de la dieta, però quan els nivells de VD són adequats, l'absorció intestinal del Ca de la dieta es més del doble, aproximadament del 30-40% (7).

En la gent gran, l'augment de la resorció òssia constitueix la principal preocupació respecte a l'hiperparatiroidismo secundari (HPP secundari) (21).

Tot i que s'ha reconegut de forma unànime que el metabòlit actiu de la VD és la 1,25[OH]₂D, varis estudis també han suggerit funcions fisiològiques importants per la 25[OH]D. D'una part perquè és el substrat per la formació de 1,25[OH]₂D, i d'altra banda, perquè sembla tenir una activitat directa sobre la absorció intestinal del Ca, tot i que de 200 a 1000 vegades menor a la de la 1,25[OH]₂D, però cal tenir en compte que amb unes concentracions circulants de 500 a 1000 vegades superiors. A més, les glàndules paratiroides per si mateixes són capaces de transformar localment la 25[OH]D en 1,25[OH]₂D que també podria modular després la secreció de PTH (4).

1.4.2. Efectes 'no clàssics' de la vitamina D

Avui dia, es reconeix a la $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ com una hormona amb efectes endocrins (el calcitriol produït al ronyó és transportat a la sang fins als seus teixits diana), i paracrins o autocrins (molts teixits expressen la $1-\alpha$ -hidroxilasa i la VDR), tot i que la comprensió del seu paper fora del intestí segueix essent limitada (4, 22). No obstant, aquest descobriment constitueix la base biològica per a l'associació de la VD i les accions extra-esquelètiques, no dependents de la $1-\alpha$ -hidroxilasa renal (23).

La intervenció de la $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ en altres teixits afecta la regulació de la secreció d'hormones, de la funció immune i de la proliferació i diferenciació cel·lular (4, 22). Tanmateix, tot i que l'activació extrarenal de la VD és de gran rellevància per als efectes locals, no contribueix en els nivells circulants de $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ (11).

Es reconeix un paper de la VD en la prevenció i desenvolupament de determinades malalties com la diabetis (tipus I i II), la esclerosi múltiple, les malalties cardiovasculars com la hipertensió arterial o la insuficiència cardíaca, determinats tipus de càncers (mama, pròstata i colon), o les malalties dermatològiques com la psoriasi (4, 24).

Es creu també que la VD té una acció antiproliferativa cel·lular, regula la diferenciació dels queratinòcits, l'apoptosi dels melanòcits, i la producció de melanina (7). També, disminueix la producció de renina, incrementa la secreció i la sensibilitat a l'insulina, altera la lipogènesi de l'adipòcit, i d'altra banda, modula la funció de limfòcits B i T activats i dels macròfags, potenciant la immunitat innata (3).

S'ha descobert que al voltant del 3% del genoma humà, és regulat directa o indirectament pel sistema endocrí de la VD (17).

La versatilitat d'acció establerta per la hormona $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ significa que té el potencial d'influir profundament en la funció de pràcticament tots els teixits humans (25).

1.5. Determinació de l'estat orgànic de la vitamina D

Per conèixer l'estat orgànic de la VD el paràmetre d'elecció consisteix en la determinació de les concentracions de $25[\text{OH}]\text{D}$ en sèrum (26-28), útils per detectar i prevenir situacions de risc (4, 16, 29).

Mentre que la forma 'hormonal' biològicament activa és la $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$, molts efectes de salut es correlacionen millor amb els nivells circulants de $25[\text{OH}]\text{D}$. L'evidència indirecta suggereix que això pot ser degut a la presència generalitzada (extrarenal) de l'enzim $1-\alpha$ -hidroxilasa, condueix a la formació

intracel·lular de 1,25[OH]₂D en molts teixits diana, donant lloc a altes concentracions locals i a efectes específics en cèl·lules o teixits (23).

Es considera que l'estat de VD constitueix una mesura indirecta del grau d'exposició solar i de la ingesta de vitamina (30-33), ja que la 25[OH]D mesurada al laboratori constitueix la suma de la vitamina de la ingesta i de la que es produeix per la exposició cutània al sol (4, 16).

Donat que la 1,25[OH]₂D és la forma biològicament activa, es podria pensar que l'ideal seria mesurar la seva concentració en sèrum per determinar l'estat orgànic de la VD, però no és així per diverses raons:

a) La seva vida mitja més curta en relació a la 25[OH]D (3 -4 setmanes) i els seus nivells circulants que són mil vegades inferiors (4, 11, 16).

b) La 1,25[OH]₂D pot ser normal, o fins i tot elevada en els pacients amb hipovitaminosi D, donat que en aquestes circumstàncies es pot produir una elevació dels nivells de la PTH, que produeix un augment de l'activitat renal de la 1-α -hidroxilasa i promou així la conversió de la 25[OH]D disponible a 1,25 [OH]₂ D (7, 19).

Es per tot això que la 1,25[OH]₂D es considera més un indicador de l'homeòstasi del Ca i de la funció renal que de l'estat de la VD (17).

1.5.1 Variabilitat dels sistemes de mesura del 25[OH]D i problemes d'interpretació entre laboratoris

Tot i la identificació de la 25 [OH] D com indicador de l'estat orgànic de la VD, la seva determinació ha estat problemàtica, amb resultats individuals altament laboratoris dependents (34).

Els mètodes pel mesurament de la 25[OH]D són molt variables i a més es poden presentar diferències de fins a un 80% dels nivells de VD. Per tant, la comparació de les concentracions de VD entre els diferents estudis no és fiable a menys que s'utilitzi el mateix mètode o que els mètodes utilitzats estiguin degudament estandarditzats (23).

Quan es mesura la 25[OH]D, s'ha de reconèixer que existeixen formes químiques diferents, la VD₃, la VD₂ i els múltiples metabòlits resultants d'aquestes dues formes que augmenten els reptes per a la precisió d'aquesta determinació. S'ha argumentat que s'haurien d'informar per separat, però actualment la forma ideal d'informar aquests resultats encara roman per definir (19).

Els mètodes utilitzats per la determinació de 25[OH]D es poden classificar en dos grups bàsics, i en cadascun hi ha avantatges i desavantatges: 1) Mètodes d'immunoassaig que utilitzen anticossos dirigits contra les formes D₂ i / o D₃

de la 25[OH]D i, 2) Mètodes cromatogràfics que separen la 25[OH]D₂ i la 25[OH]D₃, en funció de la seves propietats químiques. Els immunoassaigs són més fàcils d'utilitzar, proporcionen un temps de resposta curt i tenen un cost baix; per contra, els mètodes cromatogràfics són més complexos, poden tenir un major temps de resposta i requereixen de personal especialitzat amb equips de major cost. Mentre que els immunoassaigs generalment només mesuren la 25[OH]D total, els mètodes cromatogràfics permeten eliminar la interferència dels metabòlits de la VD i poden quantificar la 25[OH]D₂ i la 25[OH]D₃ amb alta precisió (16, 29).

Actualment es disposa d'una creixent varietat d'assaigs que es poden agrupar en 3 categories: '*Competitive protein-binding assays*' (CPB), '*Immunochemical assays*' (IC) [Biosource-RIA; Diasorin-RIA, Diasorin Liaison 1, Diasorin Liaison total, IDS-EIA, etc.], and '*Chromatographic procedures*' [GC-MS (gas chromatography/ mass spectrometry), HPLC (high-performance liquid chromatography), i LC-MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectroscopy)] (19).

Un altre problema que dificulta la interpretació entre els diferents resultats de les determinacions sèriques de la VD es relaciona en que molts laboratoris clínics informen les concentracions de 25[OH]D en ng / ml, mentre que molta literatura científica utilitza nmol / L. En aquest cas, una bona aproximació del valor en ng / ml es proporciona simplement dividint els nmol / L de 25[OH]D per 2,5.

És per tot això que avui dia s'està treballant per disposar d'un assaig estandarditzat per la 25[OH]D, ja que la variabilitat de l'assaig de la 25[OH]D confon l'ús de qualsevol punt de tall diagnòstic (19).

1.6. Classificació de la hipovitaminosi D i estat orgànic òptim

La hipovitaminosi D és aquella condició per la que es pot considerar que una població pot presentar un estat d'insuficiència o de deficiència de VD, depenent de la gravetat de la seva conseqüència sobre la salut (35). En definitiva identifica als individus amb concentracions sèriques de 25 [OH] D subòptimes per el que es fa necessari conèixer la concentració que marca el límit entre l'estat orgànic 'desitjable' i el risc de malaltia carencial (33).

A dia d'avui, existeix controvèrsia sobre quins han de ser els valors normals i si s'han de definir en base als intervals de referència per a la població general (26-28). No obstant això, almenys per la prevenció de la patologia òssia metabòlica, existeix acord en que l'estat òptim de VD hauria de ser el que assegurí el manteniment de la PTH en l'interval de normalitat, per evitar les conseqüències d'un hiperparatiroidisme secundari (HPP secundari) que contribueix a la fragilitat de l'os i al desenvolupament de fractures per increment de la remodelació òssia i per a que es pugui produir la màxima absorció de Ca (7, 36-38).

Fins fa uns anys s'acceptava que valors de 25[OH]D inferiors a 5 -7 ng / ml induïen l'osteomalàcia, que els inferiors a 10 -12 ng / ml induïen un HPP secundari i l'osteoporosi, i els nivells superiors a 18 -20 ng / ml es consideraven normals. Aquests valors clàssics s'adaptaven acceptablement al criteri estadístic quan es mesuren els valors de VD en població jove i sana, però poden no ser adequats quan s'avaluen en població de persones grans.

Més recentment, la inadequació amb els resultats epidemiològics i l'homeòstasi del sistema VD / PTH en persones grans han portat a proposar classificacions menys conservadores de l'estat d'hipovitaminosi D, amb la distinció de dues categories com l'estat de deficiència i l'estat d'insuficiència de VD en relació al risc de HPP secundari (39).

1.7. Epidemiologia de la hipovitaminosi D

Tot i que probablement hi ha descripcions de l'antiguitat, la primera descripció clínica de la malaltia relacionada amb la VD, el raquitisme (retard del creixement i deformitats òssies), va ser realitzada per Glisson al 1651, qui va descriure a nens amb aquesta malaltia, aleshores denominada "*Morbus Anglorum*" donada la seva freqüència en l'Anglaterra d'aquells temps (3).

Al 1918, Sir Edward Mellanby va descriure que la causa del raquitisme era la deficiència d'un nutrient soluble en greixos, i uns anys després, Goldblatt i Soames van demostrar que la pell irradiada amb llum solar o ultraviolada, produïa una substància amb propietats semblants (40).

L'any 1919, Huldschinsky i cols. van comunicar que la exposició a la radiació ultraviolada curava el raquitisme, fet que va ser confirmat per Hess i Unger al 1921 (3, 16).

Totes aquestes troballes van portar al descobriment de la estructura química de la VD per Windaus al 1923, pel que va ser guardonat amb el Premi Nobel de Química (41).

El raquitisme va ser freqüent a l'Europa urbana del segle XIX i la seva prevalença a Viena després de la I guerra mundial va servir de base per a una de les descripcions més detallades que es van fer d'aquesta malaltia (16).

Respecte a l'osteomalàcia, equivalent del raquitisme en l'adult, la seva histologia es va descriure al 1885 però la valoració clínica no es va produir fins la dècada del 1930, en la que van haver-hi una gran concentració de casos d'osteomalàcia a la Xina (100.000 casos aproximadament) que van servir de base per a un estudi detallat de la mateixa (16).

Tanmateix, a principis de la dècada del 1960, poc es sabia sobre la funció de la VD en la mineralització de l'esquelet, i per tant, sobre la prevenció del raquitisme en nens i l'osteomalàcia en adults. Amb l'aplicació de modernes

eines de la bioquímica es va descobrir que la VD s'havia de hidroxil·lar al fetge i al ronyó per produir-se la forma hormonal (18).

Tant el raquitisme com l'osteomalàcia per deficiència de VD han estat endèmics en determinades regions del món: Nord- Xina, Índia, Nord- Àfrica i Medi-Orient. La industrialització va propagar la malaltia a les zones urbanes de la Gran Bretanya del segle XIX; més tard, la privació després de la I Guerra Mundial la va fer prevalent a Alemanya i a Àustria, i les restriccions dietètiques la van introduir a França i als Països Baixos durant la II Guerra Mundial.

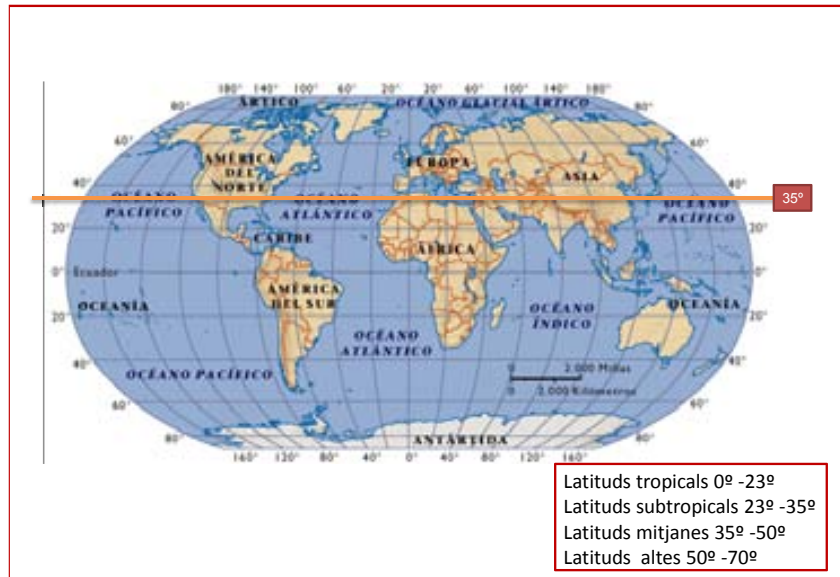
Actualment, la prevalença d'hipovitaminosi D en la població general és molt variable però consistentment alta arreu del món, principalment entre la gent gran (27). Els valors informats van del 24 % al 70 % (7, 42). Respecte a Espanya, en els estudis publicats s'han descrit també prevalences molt variables, entre el 30 i el 70% en les persones d'edat avançada no institucionalitzades, i molt més altes, entre el 70 i el 100%, en les persones institucionalitzades amb pluripatologia i alta dependència funcional, variable en funció del punt de tall escollit seleccionat (43-47).

1.8. Factors de risc relacionats amb la hipovitaminosi D

Els factors de risc més comunament relacionats amb l'estat d'hipovitaminosi D són els següents (2, 7, 13, 35, 48-51):

- a) La escassa exposició solar.
- b) Els factors que alteren la producció de VD₃ a la pell (pigmentació cutània, estació de l'any, latitud, altitud, tipus de vestimenta, els vidres, l'ús de cremes solars, la pol·lució atmosfèrica):
 - b₁) La melanina és un filtre solar natural eficaç i absorbeix la radiació UV-B. L'augment del pigment cutani pot reduir la síntesi de VD₃ fins a un 99 %. Les persones de raça negra absorbeixen més radiació UV-B en la melanina de la seva pell que els de raça blanca i requereixen una exposició major al sol per produir les mateixes quantitats de VD.
 - b₂) El nivell de radiació UV-B que disminueix amb l'augment de la distància des de l'equador de la Terra durant els mesos d'hivern. Durant l'hivern, per sobre de la latitud 35°, l'angle d'incidència dels raigs solars és tan oblic a la Terra que gairebé tots els UV-B s'absorbeixen en la capa d'ozó i molt poca quantitat de pre-D3 pot ser produïda a la pell. El valor de la insolació a l'alba i al capvespre, així com a l'hivern, és menor que el del migdia o l'estiu.

Figura 2: Mapa mundi amb latituds i longituds



b₃) El costums culturals relacionats amb la manera de vestir que limiten la exposició de la pell al sol com en l'Orient Mitjà, Àfrica del Nord i el Sud d'Àsia. La roba absorbeix tota la radiació UV-B, impeding als fotons UV-B d'arribar a la pell.

b₄) La contaminació atmosfèrica, que a mesura que augmenta, és menor la quantitat de llum UV-B que assoleix el nivell del sòl. Agarwal et al. van demostrar que nens de Nova Delhi que vivien en una zona amb alts nivells de contaminació tenien una concentració mitjana de 25[OH]D més baixa que els que vivien en el mateix tipus d'habitatge però en una zona menys contaminada (12,4 vs 27,2 ng / ml).

b₅) La majoria dels productes de protecció solar que ofereixen un ampli espectre de protecció contra els raigs UV-B i UV-A. Les cremes solars amb factor protecció de 30 o més disminueixen la formació de pre - vitamina D en més del 95%.

c) L'edat avançada amb factors de risc com la dieta inadequada o la disminució de la capacitat de la pell per sintetitzar la VD₃. S'ha dit que a partir dels 50 anys hi ha una reducció d'un 50% i que arriba a ser del 75% a partir dels 70 anys.

d) La institucionalització també és reconeguda com un factor de risc per la manca d'exposició solar, entre d'altres.

- e) El nivell socioeconòmic com s'ha comprovat a l'est d'Àsia, Amèrica Llatina, Àfrica subsahariana i Àfrica del Nord, en que els individus amb hipovitaminosi D són majoritàriament de nivell socioeconòmic baix i amb una ingesta de Ca baixa.
- f) Les malalties hepàtiques i renals cròniques en les que pot disminuir la hidroxil·lació de la VD hepàtica i renal respectivament. També la malaltia hepàtica colestàsica, l'intestí curt i la cèliaquia poden donar lloc a una disminució de la biodisponibilitat de la VD.
- g) Els embarassos múltiples, amb intervals curts de temps, la lactància materna exclusiva o el naixement prematur. Les conseqüències del dèficit de VD en la mare poden observar-se en el fetus a partir de les 19 setmanes de gestació. Recentment s'ha demostrat un fenotip raquític en el fèmur del fetus, la gravetat del qual està directament associada amb una disminució dels nivells de 25[OH]D en la sang materna.
- e) El consum de medicaments que interfereixen amb el metabolisme de la VD (estrògens, laxants, antiàcids d'hidròxid d'alumini, anticonvulsions, corticoides, fenilbutazona, rifampicina, tractament antiretroviral de gran activitat (HAART), colestiramina i bifosfonats) i fàrmacs que modifiquen la seva absorció intestinal (fibrats, resines quelants).
- f) Els factors nutricionals com els hàbits dietètics (consum de peix, peix no cuinat o làctics), el consum de suplementos o la ingesta de productes làctics i greixos vegetals fortificats. Els vegetarians estrictes són de risc elevat, donat que aquesta vitamina està especialment localitzada en el greix dels aliments d'origen animal.
- g) L'obesitat, ja que el greix actua com un dipòsit de la vitamina i impedeix el seu pas a la circulació.

1.9. Manifestacions clíniques òssies, neuromusculars i extra-esquelètiques de la hipovitaminosi D:

Tot i que les conseqüències de la hipovitaminosi D millor caracteritzades i estudiades en un principi van ser en relació als seus efectes sobre el sistema musculoesquelètic i el metabolisme ossi, el risc de caigudes i de fractures, o la sarcopenia del pacient vell (52, 53), en els últims anys s'ha relacionat amb moltes altres patologies com la diabetis, la síndrome metabòlica, càncers, malalties infeccioses, reumàtiques, neuropsiquiàtriques, cardiovasculars (MCV) i en particular la HTA (4, 9, 30, 31, 54-67) HTA (9, 10, 22, 23, 35, 68).

Aquesta gran diversitat d'efectes s'ha relacionat amb l'àmplia distribució tissular del VDR que inclou l'endoteli, els múscul vascular llis i els cardiomiòcits(9, 10,

22, 23, 35, 68). Així, la VD pot ser fabricada en quantitats significatives en diversos òrgans i teixits com la pròstata, la mama, el colon, les glàndules paratiroides o les cèl·lules immunes (5), i desenvolupar múltiples accions, amb mecanismes similars als utilitzats per qualsevol hormona esteroidea (3).

Tot i que menys explorades (22), les accions extra-esquelètiques són cabdals per al coneixement de les possibles repercussions orgàniques de la VD. D'aquesta manera la 25[OH]D sèrica no només és un predictor de la salut òssia sinó que també és un predictor independent de risc per al càncer i altres malalties cròniques (8).

1.9.1. Conseqüències musculoesquelètiques: Raquitisme, osteomalàcia, osteoporosi i efectes neuromusculars

La deficiència severa de la VD és causa de raquitisme i d'osteomalàcia, mentre que un dèficit menys sever pot conduir a un augment de la PTH amb increment de la resorció de l'os i desenvolupament de l'osteoporosi. En l'augment del recanvi ossi augmenta la fosfatasa alcalina que és un conegut marcador d'activitat osteoblàstica (3).

L'osteomalàcia, equivalent del *raquitisme* del nen, comporta uns ossos febles i fràgils, amb risc de fractures de maluc, entre d'altres. Com en el raquitisme, la causa principal és una exposició insuficient a la llum solar. L'osteomalàcia afecta aproximadament a 1 de cada 1.000 individus en les societats occidentals (21).

L'osteoporosi, malaltia caracteritzada per una baixa massa òssia amb deteriorament de la microarquitectura del teixit ossi, comporta fragilitat de l'os i un increment del risc de fractura. El paper preventiu de la VD associada al Ca en algunes fractures osteoporòtiques en la tercera edat està ben demostrat (21).

L'activació dels VDR que s'expressen en el teixit muscular pot promoure la síntesi local de proteïnes, essencials per a la contracció. Estudis en rates que no disposen de VDR mostren un fenotip del múscle esquelètic amb fibres musculars més petites i variables (69).

L'acció de la VD en la funció muscular es podria relacionar amb un efecte directe sobre la mida de les fibres musculars de tipus II. Les biòpsies musculars obtingudes en pacients amb osteomalàcia revelen una atròfia de les fibres musculars de tipus II amb engrandiment dels espais interfibril·lars i la infiltració de greix, fibrosi i grànuls de glucogen(4, 69-71).

En els moviments bruscos, les ràpides i fortes fibres de tipus II són les primeres a ser reclutades per evitar caure, lo que podria explicar la tendència a les caigudes que presenten les persones grans deficitàries (72).

La deficiència de VD pot provocar un trastorn muscular fins i tot abans que es produeixin els efectes adversos en els ossos (73). En les persones d'edat, varis estudis observacionals han suggerit una associació positiva entre els nivells sèrics de 25[OH]D, la força muscular, la funció de les extremitats inferiors i la sarcopènia (4).

Recentment s'han descobert molts paral·lelismes entre els efectes musculars de la hipovitaminosi D i el HPP primari. La miopatia per deficiència de VD, similar a la del HPP, s'acompanya de dolors ossis i musculars difusos amb debilitat muscular proximal, produint una alteració de la marxa amb la denominada "marxa d'ànec", amb dificultat per aixecar-se d'una cadira o incapacitat per pujar escales, amb la possibilitat d'aparició d'intensos espasmes musculars (4, 69, 72).

Tant en una metaanàlisi de Bischoff-Ferrari i cols. com en una sèrie d'assaigs randomitzats a doble cec i en estudis d'intervenció s'ha demostrat que la suplementació amb VD millora la força muscular i l'equilibri, amb milloria del rendiment muscular i reducció del risc de caure, el que podria explicar en part la disminució del risc de fractures perifèriques tant en persones de la comunitat com en les persones institucionalitzades (71, 74).

Malgrat tot, per definir el paper exacte de la VD i la PTH en la regulació de la funció muscular es requereix més investigació (72).

Es reconeix també la participació de la VD en el dolor musculoesquelètic crònic. Com molts dels símptomes que s'associen al dèficit de VD imiten la fibromiàlgia reumàtica, molts pacients poden ser diagnosticats erròniament (8, 10).

Hi ha discrepàncies envers l'afectació dels nervis perifèrics en l'osteomalàcia. En un estudi, 25 de 30 pacients mostraven un electromiograma amb signes de miopatia i reducció de la velocitat de la conducció nerviosa, i en el seguiment durant diversos mesos de tractament amb VD, es va observar que el 93% mostraven una millora en el seu electromiograma, però no així en la velocitat de conducció nerviosa (75-77).

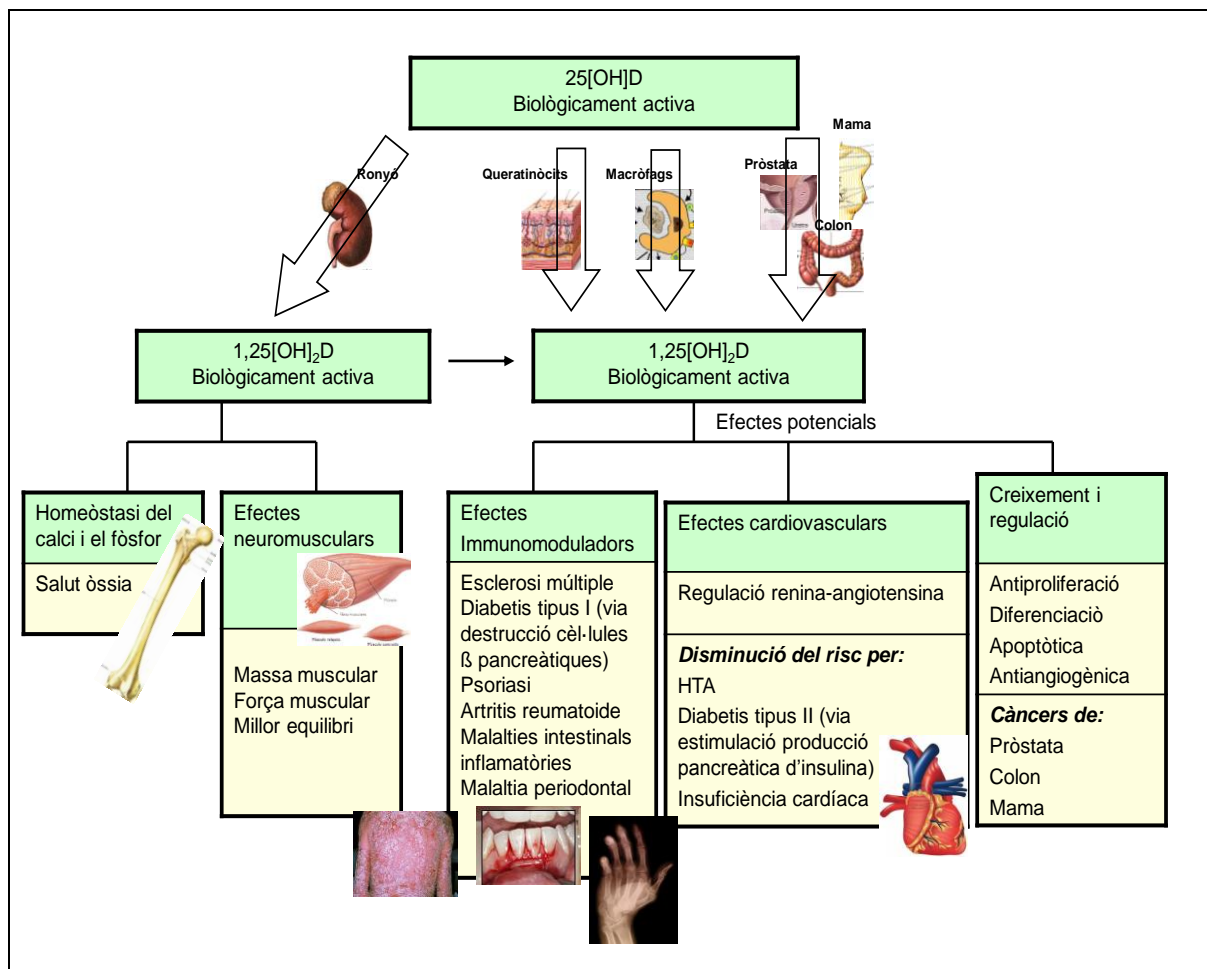
1.9.2. Conseqüències extra-esquelètiques

Actualment es reconeix que el VDR i l'enzim 1- α -hidroxilasa es troben en gairebé totes les cèl·lules del cos, així com la capacitat d'aquestes per produir l'hormona activa de la VD que pot regular una ampla varietat de gens amb funcions fisiològiques tant diverses com els teixits en què es troba el seu receptor (50, 78). Tot i amb això, la funció exacta d'aquesta vitamina en els diferents teixits (cervell, mama, pròstata, pell, cèl·lules β del pàncrees, etc) encara no està completament dilucidada (23, 79).

Diversos estudis experimentals relacionen la VD amb diferents funcions com la regulació de les citoquines, del procés inflamatori i/o de la fibrosi, del sistema

renina-angiotensina (SRA), de la funció de les cèl·lules vasculars i cardíques, de la modulació de la resposta immune o el creixement i la diferenciació cel·lular, entre d'altres (Figura 3).

Figura 3: Funcions endocrines, autocrines i paracrines de la 1,25[OH]₂D Figura adaptada de la referència (7)



1.9.2.1. Vitamina D i sistema immunitari

L'interès en el paper de la VD en el sistema immunològic ha estat provocat per la troballa dels VDR i la 1-α -hidroxilasa en els linfòcits T i B , els macròfags i les cèl·lules presentadores d'antigen (61).

Molts estudis experimentals advoquen a favor d'una inhibició de la immunitat adquirida i d'una estimulació de la immunitat innata per part de la VD. En models animals s'ha demostrat que la 1,25[OH]₂D redueix la proliferació

linfocitària i la producció de certes citocines i que pot atenuar o prevenir diverses malalties com l'encefalomielitis murina (model de la esclerosi múltiple), la diabetis tipus I, etc. Molts estudis epidemiològics mostren una relació entre una major incidència d'aquestes malalties i les concentracions baixes de 25[OH]D o una ingesta baixa de VD (4), (10).

Tot i que els estudis d'associació entre la VD i els marcadors d'inflamació (les citocines, la PCR, etc) no han estat consistents, i molts resultats són discrepants (61), cada vegada és més reconeguda la contribució de la inflamació en la patogenia de diverses malalties, i que la VD pot modular la producció de citocines inflamatòries (15).

Vitamina D i sistema nerviós central (SNC)

Existeix àmplia evidència de la distribució dels VDR i els seus enzims metabolitzadors en diferents parts del cervell humà. La 1,25[OH]₂D interactua amb la síntesi i la degradació d'alguns neurotransmissors i se li considera un potent efecte potenciador del factor de creixement nerviós (FCN) i de diversos factors neurotròfics (FN) (proteïnes que modulen el creixement, la diferenciació, la reparació i la supervivència de les neurones) rellevants per als trastorns mentals, i que donen suport a la defensa antioxidant en el cervell. Es creu que el FCN podria contrarestar la degeneració del sistema colinèrgic en la malaltia d'Alzheimer i estar implicat en la depressió i l'esquizofrenia. Els FN estan fortament vinculats a les funcions dopaminèrgiques, i tenen un postulat potencial terapèutic en la malaltia de Parkinson. S'estan realitzant estudis clínics per corroborar aquestes hipòtesis (83).

Diversos estudis epidemiològics han informat d'una associació entre l'estat baix de VD i la incidència i / o la severitat de la esclerosi múltiple. Aquestes observacions han estat recolzades per l'anàlisi de models animals, com l'encefalomielitis autoimmune experimental (EAE) del ratolí, model murí d'esclerosi múltiple en el que l'administració de 1,25[OH]₂D inhibeix tant el seu inici com la seva progressió, mentre que aquests animals mostren una major gravetat de la malaltia sota una restricció de VD de la dieta (81). Sembla que la protecció de la VD contra la malaltia es confereix a través d'efectes sobre la síntesi de citocines i l'apoptosi de cèl·lules inflamatòries (82).

S'ha informat d'un gradient latitudinal de risc per al desenvolupament de la EM, de la mateixa manera que per al càncer i les malalties cardiovasculars. S'ha objectivat que subjectes que van néixer i / o viure per sota dels 35 ° latitud nord en la primera dècada de vida, van disminuir el risc de desenvolupar EM de per vida. Mentre que la EM és pràcticament inexistent a l'Equador, la seva prevalença augmenta de forma proporcional amb la seva distància. D'altra banda, els brots de EM solen produir-se durant l'hivern i la primavera, períodes que es corresponen també amb els mesos amb una menor irradiació dels UV i de menors nivells sèrics de VD. Tot i això, com en altres estudis ecològics, les diferències observades podrien estar en relació amb altres factors no mesurats.

Vitamina D i infeccions

La VD constitueix un dels grans que es requereixen per l'activació de la immunitat immediata a través dels '*Toll-like receptors*' (proteïnes amb un paper clau en el sistema immunitari innat que reconeixen molècules derivades dels microbis), el que suggereix la seva participació en l'aparició d'infeccions (83). Una prova indirecta seria la sobreexpressió d'un pèptid antimicrobià, la catelicidina, que es considera com un antibiòtic natural, en els monòcits de la sang quan s'afegeix VD. Així mateix, l'addició de 1,25[OH]₂D als macròfags infectats amb *Mycobacterium tuberculosis* redueix el nombre de bacils viables (83).

Alguns assaigs clínics randomitzats han relacionat la suplementació amb VD o la exposició solar amb la reducció del risc d'influenza, el risc de sèpsia i de les taxes de mortalitat associades a la sobreinfecció per pneumònia bacteriana, sobre la base de la reducció en la producció de citoquines proinflamatòries (84).

Vitamina D i psoriasi

La VD va adquirint cada vegada major rellevància en el tractament de la psoriasi. De fet, un dels grans èxits del tractament amb VD s'ha relacionat amb aquesta malaltia ja que s'ha demostrat que la 1,25[OH]₂D inhibeix la seva extensió (7).

En un estudi, Morimoto i cols. no es va trobar un major dèficit de VD en els pacients amb psoriasi respecte als controls, únicament es van observar uns nivells més baixos en els que presentaven psoriasis més greus. Les accions biològiques de la VD en aquesta malaltia es relacionen amb la regulació de la proliferació i diferenciació cel·lular epidèrmica, la inhibició de la angiogènesi i la modulació de la producció de citoquines. L'activitat proinflamatoria pot ser inhibida pels anàlegs de la VD actualment ben establerts com tractament tòpic d'aquesta malaltia i per la radiació UV que estimula la seva síntesi a la pell (7, 83).

Vitamina D i altres malalties autoimmunes

S'ha relacionat la VD amb la disregulació de les respostes immunes observades amb malalties inflamatòries intestinals com la malaltia de Crohn. Estudis epidemiològics suggereixen que els pacients amb aquesta malaltia tenen els nivells sèrics de 25[OH]D disminuïts. També, estudis 'in vivo' en diversos models animals, indiquen que la 1,25[OH]₂D₃ juga un paper fonamental en la fisiopatologia de formes de malaltia inflamatòria intestinal induïdes de forma experimental (82).

S'ha parlat d'un possible paper de la VD en altres malalties com l'artritis reumatoide, o altres malalties inflamatòries intestinals, el lupus eritematós sistèmic, la osteoartritis o la malaltia periodontal. No obstant, molts d'aquests

estudis són epidemiològics i en models animals, i l'efecte en els éssers humans és desconegut (7).

1.9.2.2. Vitamina D i càncers

Sobre la base de nombrosos estudis experimentals (cultius cel·lulars i models animals), l'explicació més probable del suposat efecte anti-tumoral de la VD estigui relacionat amb el fet de que en certs teixits la 1,25[OH]₂D regula una sèrie de gens que controlen la proliferació i la diferenciació cel·lular i estimula altres gens, que per sí mateixos, inhibeixen l'angiogènesi i indueixen l'apoptosi de les cèl·lules tumorals la reducció cel·lular i les metàstasis.(4, 7, 15, 85, 86).

Una extensa literatura, malgrat que en gran mesura associacional, relaciona les latituds altes, la ingesta baixa de VD, i/o la menor exposició solar, amb un major risc o mortalitat per múltiples tipus de càncer. Molts estudis han demostrat que quant més lluny de l'Equador, més freqüents són alguns tipus de càncer (4, 15).

No obstant això, els assaigs prospectius que relacionen la suplementació de VD i el càncer són molt limitats, per lo que són necessaris estudis prospectius addicionals (4, 15).

1.9.2.3. Vitamina D i efectes cardiovasculars

Recentment la revisió de la literatura ha posat de manifest la correlació inversa dels nivells de 25[OH]D amb les malalties cardiovasculars (MCV), i pràcticament tots els elements de la síndrome metabòlica: 1) la hipertensió arterial (HTA), 2) l'obesitat, i 3) la resistència a la insulina i la intolerància a la glucosa (2).

En diversos estudis epidemiològics s'ha examinat l'associació entre les concentracions sèriques baixes de VD i els 'endpoints' cardiovasculars com l'infart de miocardi, l'ictus, la mortalitat cardiovascular o la mortalitat per qualsevol causa, com s'ha comentat (61).

Les accions biològiques sobre el sistema cardiovascular estan mediades per la unió al VDR distribuït en aquests teixits (múscul vascular llis, endoteli, cardiomiòcits). No obstant la funció de la producció paracrina de 1,25[OH]₂D en aquests teixits no està ben entesa (17, 22, 87).

Les MCV són la principal causa de mort en les societats modernes, i l'edat avançada el principal factor de risc. L'augment en el risc de les MCV en l'envelliment es deu en gran part al desenvolupament de la disfunció endotelial vascular, que sovint es mesura per la dilatació per flux de l'artèria braquial (FMD) [*flow-mediated dilation*] (88).

En els adults de mitjana edat i majors s'ha descrit una disminució del 'FMD', en comparació amb els adults joves, tot i que existeix una considerable variabilitat entre aquest grup de risc, i que els factors que hi contribueixen no són completament coneguts. També en pacients amb malalties cròniques i deficiència de VD, com en adults joves amb deficiència severa de VD, s'ha demostrat una alteració del 'FMD' sense que s'hagin establert els mecanismes fisiopatològics, tot i que es creu que hi pot estar implicada la inflamació vascular (88).

Investigacions recents en els éssers humans semblen demostrar que la deficiència de VD s'associa a un augment en la circulació de les proteïnes inflamatòries (86).

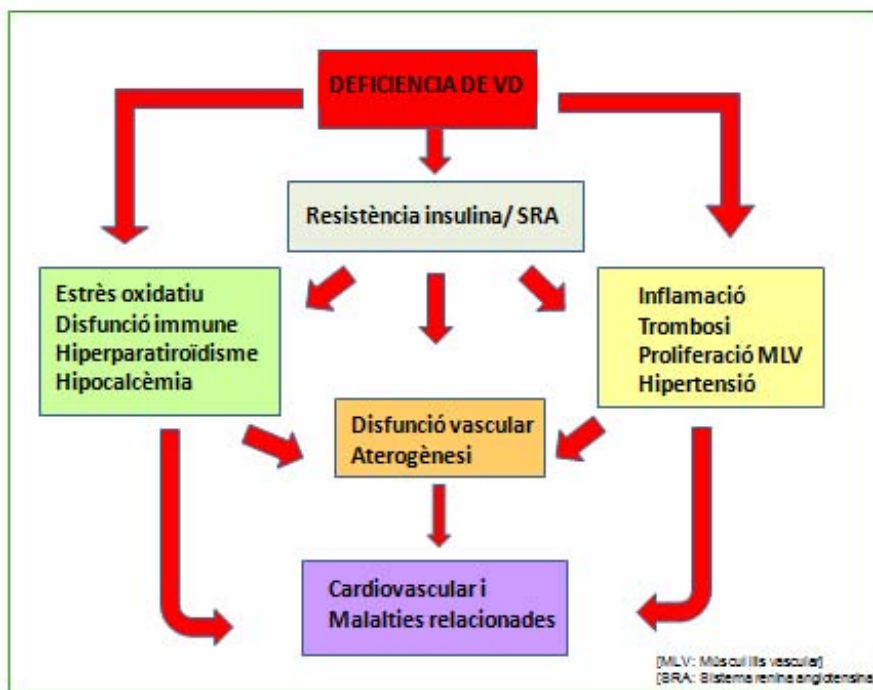
D'altra banda, són coneguts els efectes vasculotòxics de la PTH sobre el sistema cardiovascular, facilitant el desenvolupament de HTA, hipertròfia ventricular esquerra i fibrosi miocàrdica (86, 89).

La disminució de la VD i la PTH elevada poden augmentar el risc de desenvolupar els components de la síndrome metabòlica, bé sigui a través d'una associació amb els seus components com per resistència a la insulina (90).

Els efectes de la VD en les cel·lules del múscul vascular llis són complexes i estan modulats per altres hormones com la PTH i els compostos estrogènics que estimulen la 1- α -hidroxilasa en aquestes cel·lules. També s'ha informat sobre l'augment de la producció de prostaciclina mediada per la 1,25[OH]₂D per les cel·lules del múscul vascular llis fet que dona suport al concepte de que la VD té propietats vasodilatadores i antiateroscleròtiques (17).

Diverses de les vies biològiques mediades pels efectes de la 1,25[OH]₂D encara son poc conegudes però podrien explicar el seu paper en la salut cardiovascular (80) (Figura 4).

Figura 4. Model conceptual de les principals vies a través de les quals la deficiència de VD pot conduir a malalties cardiovasculars. Figura adaptada de la referència (80)



1.9.2.3.1 Vitamina D i tensió arterial (TA)

Està ben documentat que la HTA és un factor de risc per a la MCV. La causa de la HTA per a la majoria de les persones és desconeguda i el seu origen probablement multifactorial (61).

Existeixen diversos mecanismes pels quals la VD pot tenir efectes sobre el sistema vascular i implicar-se en la regulació de la tensió arterial (TA) (85, 86). A més, des del punt de vista clínic, diverses experiències sostenen la relació de la VD i la TA (91).

Recentment, en els animals d'experimentació s'ha demostrat un clar efecte inhibidor de la VD activa en la síntesi de la renina (79). D'altra banda, la VD també pot regular l'expressió del receptor del peptid natriurètic (85). Tots aquests efectes poden influir en la tensió arterial sistèmica (TA) (92).

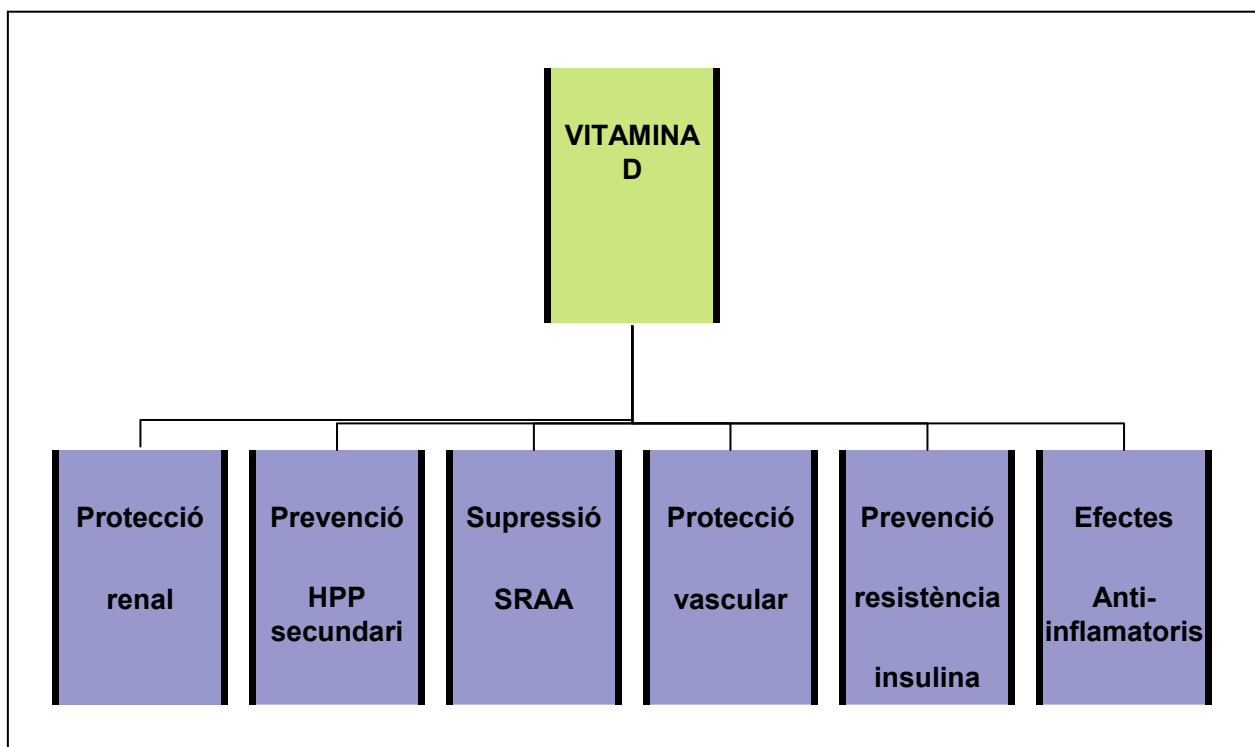
La renina, sintetitzada principalment per les cèl·lules juxtaglomerulars del ronyó, estimula la producció d'angiotensina II i d'aldosterona, amb un augment directe de la TA per vasoconstricció i de forma indirecta per retenció d'aigua i

sal, així com per altres mecanismes. D'aquesta manera, l'augment de l'activació del (SRA), principal regulador de l'homeòstasi d'electròlits i del volum plasmàtic, contribueix al desenvolupament de la HTA (17).

Estudis epidemiològics i clínics han suggerit durant molt de temps una associació d'una exposició solar inadequada i els nivells baixos de 1,25[OH]₂D amb una TA més elevada i / o una elevada activitat de la renina plasmàtica (92, 93). El concepte de la regulació de la VD de la TA a través de la SRA obre una nova via per a la comprensió de les funcions fisiològiques del sistema endocrí d'aquesta vitamina, i proporciona una base per explorar el possible ús d'anàlegs de VD en la prevenció i el tractament de la HTA. Així mateix, els estudis d'intervenció han demostrat que l'exposició a la radiació UV-B (enfrent dels UV-A) o el prendre VD (enfrent d'un placebo) podria reduir significativament la TA en els pacients hipertensos (4).

De forma esquemàtica, els efectes antihipertensius de la VD inclouen els efectes renoprotectors, la supressió del SRA, els efectes sobre l'homeòstasi del Ca amb la prevenció del HPP secundari i la vasculoprotecció. Les dades clíniques i moleculars acumulades indiquen que la deficiència de VD contribueix a la resistència de la insulina, la qual es creu que té un rol en la patogènesi de la HTA. A més, efectes renoprotectors de la VD com la disminució de la pèrdua de podòcits i la hipertròfia dels mateixos, o la supressió de la proliferació cel·lular mesangial, pot antagonitzar el desenvolupament de la HTA en el curs de la insuficiència renal. Els mecanismes potencials dels efectes antihipertensius de la VD es sumeritzen en la següent Figura 5 (17).

Figura 5. Efectes antihipertensius de la vitamina D. Figura adaptada de (17).



Tanmateix, tot i que hi ha una tendència cap a una associació negativa entre els nivells sèrics d'aquesta vitamina i la TA, els informes clínics de vegades són inconsistents, mostrant associacions positives i negatives (66, 94).

1.9.2.3.2. Vitamina D i altres factors de risc cardiovascular

Els efectes de la VD sobre altres factors de risc per a les malalties cardiovasculars han estat menys estudiats (86).

Diabetis Mellitus (DM)

Recentment s'ha demostrat l'efecte protector de la 1,25[OH]₂D contra els efectes nocius dels productes avançats de la glicació en les cel·lules, altrament elevats en pacients amb diabetis i/o urèmia. Són productes resistents a la degradació enzimàtica i s'acumulen en els teixits, alterant la remodelació tissular i poden: a) augmentar la rigidesa de la paret arterial contribuint en la HTA; b) enllaçar-se a les lipoproteïnes (LDL) que queden retingudes a la paret vascular, facilitant l'aparició d'aterosclerosi; i c) augmentar el gruix de la membrana basal dels capil·lars i la permeabilitat a les proteïnes (17).

Estudis observacionals han associat nivells baixos de 25[OH]D amb la DM tipus I i tipus II. S'ha descrit que l'estat baix de VD empitjora el metabolisme de la glucosa i s'han proposat múltiples mecanismes potencials com que la VD augmenta la producció / secreció d'insulina; no obstant, els resultats dels estudis han estat inconsistents (15).

En un estudi prospectiu multicèntric, en 51 regions arreu del món, per un període de 4 anys, es va comprovar una relació inversa entre la radiació UV-B i la incidència de DM tipus I (95).

L'evidència dels assaigs clínics suggereix que la suplementació combinada amb VD i Ca pot tenir un paper en la prevenció de la DM tipus II. Tanmateix no es disposa de prou evidència per afirmar la utilitat de la suplementació sobre el metabolisme de la glucosa i la resistència a la insulina, per el que són necessaris més assaigs clínics controlats i aleatoritzats per definir el paper de la VD en el tractament dels estats pre-diabètics i diabètics (61).

Obesitat

En alguns estudis s'ha trobat una possible associació entre l'augment de l'adipositat i la hipovitaminosi D.

Recentment s'ha demostrat que la concentració sèrica de 25[OH]D s'eleva de manera significativa en pacients extremadament obesos després de sotmetre's

a by-pass gàstric, el qual indueix una ràpida reducció de la massa grassa.

Els valors baixos de 25[OH]D que s'han associat a la obesitat es poden relacionar a: 1) l'augment del volum de distribució en el greix de la VD liposoluble, al sortir de la circulació general després d'haver estat sintetitzada a la pell o obtinguda a través de la dieta i 2) la retenció preferent d'aquesta vitamina en aquests magatzems de greix (2).

Dislipèmia

La dislipèmia és un potent factor de risc per la MCV. S'ha demostrat una variació estacional en el nivell dels lípids, colesterol total, triglicèrids, lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), i la lipoproteïna A, més elevats durant l'hivern, època en la que s'espera que la síntesi de VD induïda per la radiació UV-B es trobi en el seu mínim (96).

En un assaig randomitzat a Memphis (Tennessee), en 51 adults joves sans sense història prèvia de malaltia cardiovascular, es va determinar la existència d'una possible relació entre la 25[OH]D, el colesterol i les partícules de lipoproteïnes així com els efectes de la radiació UV-B i UV-A sobre tots aquests. Els resultats van mostrar una associació positiva significativa entre la 25[OH]D i l'apolipoproteïna A-I (Apo A-I) i la lipoproteïna A-I (Lp A-I), així com una correlació negativa significativa entre la 25[OH]D i la ratio de LDL a HDL (96).

1.10. Prevenció de la hipovitaminosi D

Si tenim en compte que fins a un 10% dels requeriments de l'organisme en VD s'obté de la dieta, i que aproximadament el 90% ha de ser format a la pell per l'acció del sol (UV-B) (97), lògicament les actituds recomanables s'hauran de relacionar amb l'exposició solar, el consum dietètic de Ca i VD o amb el tractament amb suplementes (31).

1.10.1. Exposició solar

El fet de que l'augment de la exposició al sol és un factor crític en la correcció de la majoria dels síndromes raquítics es coneix des de fa gairebé dos segles (2).

La zona d'espectre de radiació UV més efectiva per la formació de pre-VD₃ és la compresa entre una longitud d'ona entre 295 – 330 nm, però en aquestes longituds d'ona s'associen efectes negatius com l'eritema solar i el carcinoma espinocel·lular, amb un denominador comú: el dany en l'ADN cel·lular. Per altres càncers de pell (carcinoma basocel·lular o el melanoma) l'espectre d'acció no està ben caracteritzat.

Donada la similitud entre els espectres de producció d'eritema i de VD, s'han estimat les equivalències entre la irradiació efectiva solar per la producció de VD i la del eritema (83).

La dosi eritematògena mínima (MED) s'utilitza per descriure el potencial eritematògen de la radiació UV, i es defineix com la dosi efectiva de radiació UV que produeix un enrogiment observable de la pell humana sense exposició prèvia. No obstant això, a causa que els diferents individus no presenten la mateixa sensibilitat a la radiació UV per la protecció pròpia de la pell, 1 MED varia en la població europea entre 200 i 500 J/m².

TAULA 1. Temps màxims d'exposició a la radiació biològica efectiva en les hores centrals per generar eritema i produir VD en zones costeres del sud d'Espanya en relació al fofotipus cutani. Taula adaptada de la referència (83).

Tipus pell	Bronzejat	Cremada	Cabell	Ulls	MED (J / m ²)	T° exposició (min) Estiu/hivern	MDVD (J / m ²)	T° màxims recomanats (min) Estiu/hivern
I	Mai	Sempre	Pèl-roig	Blau	200	21/64	37,2	4/16
II	De vegades	Freqüent	Ros	Blau/verd	250	26/80	46,5	6/19
III	Quasi sempre	Poques vegades	Castany	Gris/marró	300	32/96	55,8	7/22
IV	Sempre	Rarament	Negre	Marró/negre	450	48/144	83,6	10/32
V-VI	Sempre	Mai	Negre	Negre	>600	64/192	110	13/42

MED: Dosi eritematògena mínima; MDVD: Dosi estàndard de producció de vitamina D o quantitat de radiació UV efectiva equivalent a la ingesta de 1.000 UI de VD. Font: (98).

1.10.2. Consum dietètic de calci i vitamina D

Ambdós nutrients són essencials per la salut de l'os. En la majoria dels països europeus el 60- 70 % del Ca, prové de la llet i dels productes làctics - formatges, iogurts -. També, en els llocs on la farina està fortificada amb Ca - Regne Unit -, els aliments com el pa, les galetes i els pastissos poden contribuir substancialment a la ingesta total del mineral. D'altra banda, determinades aigües minerals també són riques en bicarbonat o en sulfat de Ca. El Ca juntament amb el fòsfor, constitueixen la substància mineral de l'esquelet i de les dents, els quals contenen el 99% del Ca i més del 80% del P orgànic dels adults (21).

Tant o més important que el contingut absolut de Ca dels aliments, és la seva biodisponibilitat que quasi sempre està limitada. Per exemple, l'absorció del Ca present en certs vegetals només és de l'ordre del 5%, mentre que en la llet i els derivats lactis, la presència de lactosa, VD o certs aminoàcids afavoreixen la seva absorció, que arriba a ser del 30% (101, 102).

Així doncs, és important avaluar els requeriments de Ca i VD que difereixen segons els grups d'edat. Amb aquesta finalitat, s'utilitzen les recomanacions de les guies que grups d'experts han el·laborat per a la prevenció i el tractament de l'osteoporosi, i que s'han anat modificant i actualitzant al llarg dels anys. Els valors de referència de les guies, coneguts com *DRI (Dietary Reference Intakes)*, poden permetre assolir una bona nutrició per la població general a la vegada que proporcionen la base per a l'elaboració de directrius (Taula 2) (103, 104).

Diverses societats i institucions europees han creat grups de recerca per elaborar els seus propis valors de referència en funció de semblances socio-culturals. D'aquesta manera, existeixen les recomanacions dels països nòrdics en els que s'inclouen els cinc països escandinaus (Dinamarca, Finlàndia, Islàndia, Noruega, i Suècia), i les dels països de parla germànica integrats per Alemanya, Àustria i Suïssa; les de Regne Unit, Irlanda, França, Bèlgica, Itàlia i Espanya (105).

Taula 2. Valors de referència utilitzats als EEUU i Canadà. * Taula adaptada de la referència (103).

INGESTES DIETÈTIQUES DE REFERÈNCIA PER AL CALCÍ I LA VITAMINA D PER ALS EUA I CANADÀ						
Edat	CALCI			VITAMINA D		
	Requeriment mitjà estimat (mg / d)	Quantitat diària recomanada (mg / d)	Límit superior ingesta ^a (mg / d)	Requeriment mitjà estimat (UI / d)	Quantitat diària recomanada ^b (UI / d)	Límit superior ingesta ^a (UI / d)
0-6 mesos	*	*	1.000	**	**	1.000
6-12 mesos	*	*	1.500	**	**	1.500
1-3 anys	500	700	2.500	400	600	2.500
4-8 anys	800	1.000	2.500	400	600	3.000
9-13 anys	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000
14-18 anys	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000
19-30 anys	800	1.000	2.500	400	600	4.000

31-50 anys	800	1.000	2.500	400	600	4.000
51-70 anys (homes)	800	1.000	2.000	400	600	4.000
51-70 anys (dones)	1.000	1.200	2.000	400	600	4.000
>70 anys	1.000	1.200	2.000	400	800	4.000
14-18 anys Embarassades / lactants	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000
19-50 anys Embarassades / lactants	800	1.000	2.500	400	600	4.000

^a Els nivells superiors de Ca i VD reflectits a la taula no representen la quantitat que s'hauria de procurar consumir sino el límit de seguretat. ^b 40 UI equivalen a 1 µg de VD

Recentment a Espanya, la FESNAD (*Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética*), ha publicat les IDR per la població espanyola. Per a la seva elaboració, la FESNAD va revisar la metodologia d'obtenció de les IDR de països i institucions pioneres i de referència en aquest camp, com són l'Organització Mundial de la Salut, l'Institut de Medicina dels Estats Units i la Unió Europea. Actualment, les IDR de la FESNAD són un compendi dels valors de IDR millor documentats al món (Taula 2)

Taula 3. Valors de referència per la població espanyola.* Taula adaptada de la referència (101, 102).

INGESTES DIETÈTIQUES DE REFERÈNCIA DE CALCI I VITAMINA D PER LA POBLACIÓ ESPANYOLA . FESNAD 2010		
	CALCI (mg)	VITAMINA D (µg) ^a
0-6 mesos	400	8,5
7-12 mesos	525	10
1-3 anys	600	7,5
4-5 anys	700	5
6-9 anys	800	5
HOMES		
10-13 anys	1.100	5

14-19 anys	1.000	5
20-29 anys	900	5
30-39 anys	900	5
40-49 anys	900	5
50-59 anys	900	5
60-69 anys	1.000	7,5
>70 anys	1.000	10
DONES		
10-13 anys	1.100	5
14-19 anys	1.000	5
20-29 anys	900	5
30-39 anys	900	5
40-49 anys	900	5
50-59 anys	1.000	5
60-69 anys	1.000	7,5
>70 anys	1.000	10
Embaràs	1.000	10
Lactància	1.200	10

^a 1 µg equival a 40 UI de VD

Les IDR de Ca i de la VD varien entre països i regions. A Europa, les IDR de Ca per als adults van des de 700 mg / d al Regne Unit a 1.000 mg / d a Àustria, Alemanya, Suïssa i els Països Baixos. A França, es recomanen de 900 mg/d. en adults i 1.200 mg/d. per als adolescents, les dones post -menopàusiques i les persones grans. A Nord-Amèrica es recomanen 1.000 mg /d per als adults, 1.300 mg / d per als adolescents, i 1.200 mg / d per a les dones postmenopàusiques i les persones grans (21). A Espanya, la recomanació de Ca oscil·la de 900 a 1.200 mg / dia, depenent de l'edat o el sexe (Taula 3) (101, 102).

Pel que fa a la VD, el càlcul dels seus requeriments és més complicat perquè està determinada per diferents factors com la dieta, la síntesi cutània per exposició al sol, la variabilitat d'una persona a l'altra i l'agregant de l'estat vitamínic a conseqüència dels estrictes consells per evitar el sol amb l'objectiu de reduir el risc de càncer de pell. De tota manera, quan els experts estableixen les IDR tot això ja es té en compte i s'assumeixen l'exposició solar mínima, i a

més, s'aconsellen quantitats superiors per a les persones més grans a causa dels canvis potencials orgànics amb l'envelliment (103).

1.10.3. Tractament amb suplementes de calci i vitamina D

Cal administrar-los quan per hàbits culturals o per intolerància digestiva no es consumeixen els productes que contenen Ca i VD (4).

Encara roman la incertesa sobre la dosi òptima a utilitzar, l'interval de dosis (dosi baixa diària vs dosi elevada setmanal o mensual), i sobre la formulació (VD₂ vs VD₃ vs "productes activats de 1,25[OH]₂D"), per lo que cal que es duguin a terme més estudis que ajudin a aclarir aquestes importants qüestions (11).

En els països on es disposa tant de la VD₂ com de la VD₃ sembla preferible l'ús d'aquesta última per evitar els problemes dels laboratoris en la mesura de la 25[OH]D. Tanmateix, tant la VD₂ com la VD₃ semblen tenir efectes similars sobre la concentració de 25[OH]D quan s'administren a dosis diàries però la VD₂ es menys "potent" en el manteniment de la 25[OH]D sèrica que la VD₃, en cas de règim intermitents. Hi ha altres aspectes a considerar com per exemple el que els vegetarians estrictes poden preferir la suplementació amb VD₂ (d'origen vegetal) en lloc de VD₃ (d'origen animal), o que per motius religiosos alguns pacients puguin negar-se a prendre un suplement de VD, ja que es dilueix en una solució alcohòlica (4).

La necessitat de donar suplementes de Ca depèn de la dieta i es recomanen quan la dieta és pobre en llet i productes làctics. Respecte al tractament de l'osteoporosi, totes les guies indiquen l'associació del Ca a la VD, per lo que la majoria dels suplementes farmacològics ja porten aquesta associació (1).

Respecte a la forma de Ca a utilitzar, l'absorció intestinal de la sal de carbonat insoluble és tan bona com la del Ca de diverses fonts orgàniques o el de la llet. Diverses sals de Ca han estat autoritzades per a la fabricació de complements alimentaris: sals minerals (carbonat, clorur, òxid, hidròxid i fosfat), i sals orgàniques (citrat, gluconat, glicerofosfat, pidolat i lactat). Els estudis comparatius realitzats amb totes aquestes sals, han comprovat que la seva biodisponibilitat en l'intestí es considera correcte (21). No obstant això, per la suplementació dels aliments generalment s'utilitza el Ca en forma de gluconat o de lactat (101, 102).

Respecte a quines persones oferir el tractament amb suplementes amb Ca i VD, sense necessitat d'una determinació prèvia dels nivells sèrics de 25[OH]D, actualment es recomana a les persones de pell fosca, als vells no massa exposats al sol, a les persones de 65 anys o majors sense problemes musculoesquelètics, a les dones post-menopàusiques, a les persones amb malalties cardiovasculars, autoimmunes o càncer i a les persones institucionalitzades (106). Els beneficis d'un programa de suplementació es

recolza amb els resultats dels assaigs controlats aleatoris (101, 102).

Tanmateix, tot i que està ben establert el valor de la suplementació de Ca i VD en la salut dels ossos, hi ha una clara falta de consens pel que fa a altres vitamines i minerals que també tenen una important implicació en la salut òssia (101, 102).

2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

Avui dia és conegut que la hipovitaminosi D és un problema de salut pública a nivell mundial, amb prevalences molt variables però consistentment elevades segons les diferents àrees i poblacions estudiades, però especialment elevada entre la gent gran i sobretot en aquells institucionalitzats.

El nostre interès per la VD prové d'un temps en el que encara no s'albirava la rellevància que se li acabaria otorgant en termes de salut. Quan vam realitzar el primer estudi, l'any 1995, les referències existents al nostre país eren escasses i sobre mostres reduïdes i variables. El nostre estudi es va dur a terme en persones grans institucionalitzades i amb elevada comorbiditat de la nostra àrea, obtenint una elevada taxa de prevalença, del 87%.

Més endavant, l'any 2003 ens vam plantejar posar en marxa el nostre projecte d'estudi, seleccionant persones sanes de la comunitat del àrea de referència del nostre hospital. No obstant, degut a que es començava a argumentar sobre la importància de definir l'estat òptim de vitamina D en relació al manteniment de la PTH en intervals de normalitat, ens vam plantejar conèixer inicialment quin podria ser el punt de tall més adequat per aquesta població.

D'uns anys ençà ha començat a existir molt interès en l'associació d'aquesta vitamina i determinades malalties entre les que destaca la hipertensió arterial, fet pel qual ens vam plantejar analitzar l'existència d'aquesta possible associació en la mostra analitzada.

3. HIPOTESI

Tenint en compte les consideracions anteriors vam plantejar l'estudi amb les següents hipòtesis:

1. Existeix controvèrsia sobre quins són els valors òptims de VD que es relacionin amb el manteniment de la PTH en intervals de normalitat, per evitar un HPP secundari.
2. Les dades de prevalença d' altres països mediterranis i algunes dades al nostre país, fan suposar que podria existir una prevalença d'hipovitaminosi D elevada per a la població major de 64 anys de la nostra Àrea.
3. La hipovitaminosi D està associada a factors com l'escassa exposició solar, en el sentit que les persones amb menys exposició al sol haurien de tenir nivells menors de VD.
4. Donat que la vitamina D participa en la regulació de diversos gens que actuen a nivell del sistema cardiovascular i renal, els nivells serics d'aquesta hormona podrien tenir relació amb les xifres de tensió arterial d'aquesta població

4. OBJECTIUS

1. Determinar la relació $25[\text{OH}]\text{D} / \text{PTH}_i$ per conèixer el llindar de $25[\text{OH}]\text{D}$ a partir del qual es produeixen la majoria dels increments dels valors de PTH_i i diferenciar l'estat d'hipovitaminosi D de l'estat de suficiència
2. Descriure la prevalença d'hipovitaminosi D en la població major de 64 anys de l'Àrea d'influència de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Vallès Occidental, Catalunya) en base a aquest llindar.
3. Identificar possibles factors relacionats amb la hipovitaminosi D en una població sense factors de risc coneguts d'hipovitaminosi D.
4. Analitzar la relació dels nivells de VD amb les xifres de TA.

5. AMBIT I MÈTODE D'ESTUDI

5.1. Disseny i població objecte d'estudi

Estudi observacional de prevalença (Projecte D'AVIS).

Persones majors de 64 anys de les Àrees Bàsiques de Salut (ABS) que pertanyen a l'àrea d'influència de la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell (383.718 hb), la qual està integrada per 12 Municipis (Sant Llorenç Savall, Castellar del Vallés, Sentmenat, Palau de Plegamans, Polinyà, Santa Perpètua de la Mogoda, Barberà del Vallès, Badía, Sant Quirze, Cerdanyola, Sabadell, Ripollet), i es troba ubicada a la província de Barcelona, nord-est d'Espanya.

Les persones majors de 64 anys corresponen al 10,6% de la nostra població (42.632 habitants), segons dades obtingudes de l'Institut d'Estadística de Catalunya, 2001.

5.2. Període d'estudi

Gener-març del 2003

5.3. Criteris d'inclusió i exclusió

Criteris d'inclusió: Qualsevol persona major de 64 anys sense cap dels criteris d'exclusió i amb disposició d'autorització a la participació en l'estudi mitjançant el consentiment informat.

Criteris d'exclusió: a) Malalties coexistents amb possible relació amb el metabolisme de la vitamina D (insuficiència renal crònica coneguda (aclariment de creatinina ≤ 40 ml/min o creatinina $\geq 1,4$ mg/dl; insuficiència pancreàtica (pancreatitis crònica); gastrectomia Billroth II; malalties hepatobiliars (cirrosi hepàtica Child b i Child c, cirrosi biliar primària, neoplàssia); malabsorció intestinal (enteropatia per gluten o malaltia celíaca, escleroderma, enteritis regional o malaltia de Chron, diverticles ieiunals múltiples, by-pass budell prim per tractament de la obesitat); neoplàssies; litiasi renal no ùrica amb història de còlics nefrítics en els últims 10 anys; nefropatia intersticial (altres nefropaties com la diabètica, glomerulonefritis, o altres no es consideraran criteris d'exclusió si tenen la funció renal normal); hipotiroidisme; hipertiroïdisme; hiperparatiroidisme primari; malaltia tiroïdal; hiperparatiroidisme primari; malaltia de Paget òssia; sarcoïdosi; enolisme > 40 g/dia en els darrers 10 anys); tabaquisme, hipomagnessèmia. b) Tractament substitutiu en el moment de l'estudi amb Ca i / o suplement de VD o amb fàrmacs amb possible interferència en el metabolisme òssi [estrògens, laxants, antiàcids d'hidròxit d'al·lumini, anticonvulsivants (fenitoïna i fenobarbital), diazepam, butazolidina, corticoïds, fenilbutazona, colestiramina, colestipol i bifosfonats (alendronat,

risedronat, etidronat)], i c) Persones institucionalitzades (hospital, sociosanitari o en residència). .

5.4. Mostra

Es va seleccionar una mostra representativa, a partir del Registre Central d'Usuaris de l'Institut Català de la Salut. La mostra necessària a analitzar es va estimar en 250 persones, partint d'una prevalença estimada del 35% ($p=0,35$), una precisió del 6%, un risc $\alpha =0.05$ i afegint un 10% de casos a la mostra per cobrir les possibles pèrdues.

Els pacients es van seleccionar de la següent forma:

- Selecció de 5 ABS de l'Àrea seguint criteris de factibilitat:

- **ABS 4B Can Rull** (1.886 persones amb més de 64 anys).
- **ABS Castellar** (3.237 persones amb més de 64 anys).
- **ABS 2 Creu Alta** (4.247 persones amb més de 64 anys).
- **ABS 6 Creu de Barberà** (4.622 persones amb més de 64 anys).
- **ABS 1B Gaudí** (2.826 persones amb més de 64 anys).

- Ordenació alfabèticament de la població dels majors de 64 anys de cada una de les ABS.

- A cada ABS es van escollir un nombre d'individus proporcional a la **n** total de cada ABS: el nombre total de persones seleccionades va ser de 250. La població proporcional seleccionada per àrea bàsica va ser la següent:

- **ABS 6 Creu de Barberà:** 69 persones.
- **ABS 2 Creu Alta:** 63 persones.
- **ABS 1B Gaudí:** 41 persones.
- **ABS Castellar:** 48 persones.
- **ABS 4B Can Rull:** 29 persones.

5.5. Instrumentalització

5.5.1. Etapes de la instrumentalització

- Selecció dels pacients amb mostreig aleatori sistemàtic de 1 de cada 64 persones, ordenades alfabèticament per cognom.
- Contacte telefònic i/o visita a la ABS. En cas de no telèfon visita directa a domicili. Citació al Centre o visita a domicili en horari pactat. Es va demanar que portessin els cartrons dels fàrmacs que estaven prenent i els informes mèdics que tinguessin.
- En cas que la persona seleccionada no participés en l'estudi es va fer constar el motiu, si era per exclusió o per altre motiu específic.
- Consentiment informat de cada pacient (**Annex I**)
- Enquesta a cada pacient que complia els criteris d'inclusió, al mateix Centre o a domicili, i extracció de 12cc de sang al matí (6cc en un tub per congelar i 6cc en un altre tub per procés immediat) (**Annex II**)

5.5.2. Fonts d'informació i variables.

Fonts d'informació:

- Dades del Registre Central d'Assegurats de les ABS
- Història clínica dels pacients de les ABS
- Qüestionari específic (**Annex III**)
- Anàlisi de sang

Variables:

- Filtrat glomerular per la fórmula de Cockfoft-Gault i la fórmula MDRD (108) (109).
- Índex de Barthel (0-100) (110) (**Annex III**) que mesura la capacitat per realitzar les activitats bàsiques de la vida diària.
- Índex de massa corporal (IMC) per la fórmula pes (kg) / superfície corporal 2(cm).

- TA mitjana, mitjançant la presa de tres determinacions a càrrec d'una infermera experimentada; la primera després de 5 minuts de repòs, i les altres dues en intervals de 2 minuts, realitzant una mitjana de les dues últimes lectures. Es va utilitzar l'aparell OMRON M6 o amb esfigmomanòmetre de mercuri.
- Antecedents patològics (criteris d'exclusió).
- Altres diagnòstics no corresponents a criteris d'exclusió: esdeveniments cardiovasculars previs, DM i dislipèmia.
- Fractures òssies, a partir dels 50 anys: coll fèmur, vertebrals, etc.
- CONSUM DE FÀRMACS (Nom del fàrmac, dosi, via d'administració i temps de tractament) amb possible influència en el metabolisme de la vitamina D.
- EXPOSICIÓ SOLAR: a) Freqüència d'exposició solar des de l'estiu anterior fins a la data de la enquesta (amb clara intenció de prendre el sol), definida de la següent manera: 1) escassa, si mai pren el sol o només entre 1 i 3 vegades per setmana, i 2) "freqüent", si pren el sol més de 3 vegades per setmana, o només a l'estiu; b) Sortides a passejar durant el mateix període: 1) passeigs clarament pel sol, i 2) passeigs per l'ombra o indiferent; d) Característiques dels passejos: 1) generalment passeja per llocs assolellats, 2) generalment va per l'ombra; e) Temps que solen durar els passejos (minuts); f) Utilitza habitualment protectors pel sol (barret, cremes solars); g) Exposició a radiacions UV-A en els darrers mesos: 1) mai, 2) alguna vegada.
- VALORACIÓ DIETA (consum setmanal) mitjançant un qüestionari específic relatiu al consum diari, en la darrera setmana, de productes làctics i derivats, i contingut de vitamina D de peixos (sardines, boquerons, arengades, tonyina, caballa, salmó, lluç), de fetge de peix o animal, d'ous, de cereals amb fibra o integrals, per comprovar si formaven part habitual de la dieta i en la proporció recomanada (102): aquests aliments es van quantificar en grams a partir de les taules del manual de fotos de l'estudi francès SUVIMAX (111) i la quantitat corresponent de calci i vitamina D es va calcular mitjançant les taules CESNID (Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica) (112).

5.5.3. Determinacions analítiques

Es van realitzar les següents determinacions analítiques: calci, fòsfor, creatinina, fosfatasa alcalina, 25[OH]D, parathormona intacta (PTH) i albúmina sèrica.

Les xifres de calcèmia es van corregir segons l'albuminèmia amb la següent fórmula (113): $\text{calcèmia} + (4 - \text{albuminèmia total}) \times 0,8$.

La 25[OH]D es va quantificar per radioimmunoanàlisi (RIA) (Diasorin; valors de referència: 8-80 ng/ml; coeficients de variació entre el 9,4 i el 11%) y la PTHi pel mètode de quimioluminiscència (DPC; valors de referència: 15-65 pg/ml; coeficients de variació entre el 3,1 i el 2,6%).

De les mostres de sang es van fer les següents determinacions analítiques (Laboratori del Consorci Sanitari de Terrassa (CST) i segons el mètode explicat:

PARÀMETRES	MÈTODES
Calci (mg / dl)	<i>Colorimètric. Equip modular Roche</i>
Fòsfor (mg / dl)	<i>Colorimètric. Equip modular Roche</i>
Magnesi (mg / dl)	<i>Colorimètric modular Roche</i>
Urea (mg / dl)	<i>Enzimàtic. Equip modular Roche</i>
Creatinina (mg / dl)	<i>Colorimètric. Equip modular Roche</i>
Fosfatases alcalines (U / l)	<i>Estandar optimitzat. Equip modular Roche</i>
25[OH]D (ng / ml)	<i>Mètode RIA (radioimmunoassaig)</i>
PTH intacta (pg / ml)	<i>Quimioluminiscència</i>
Albúmina sèrica (gr / dl)	<i>Colorimètric. Modular Roche</i>
Clearance creatinina (ml/min)	<i>Fòrmula Cockcroft-Gault i/o MDRD</i>

5.6. DEFINICIÓ DE LES PRINCIPALS VARIABLES:

5.6.1. Variables descriptives

- Edat i sexe. Nivell d'estudis. Habitatge i tipus de convivència.

- Índex de Barthel (IB).
- IMC, definint-se la obesitat per un IMC > 30.
- Filtració glomerular.
- Valors de la tensió arterial sistòlica (TAS) i tensió arterial diastòlica (TAD).
- Temps d'exposició solar valorat amb els diferents paràmetres del qüestionari de l'**Annex II**.
- Consum setmanal aproximat de Ca i VD de la dieta: segons la recollida de dades de l'**Annex II**.
- Diagnòstics que consten en la història clínica.

5.6.2. Variables de resultat

- Es va definir el llindar òptim de 25[OH]D en sèrum. Estimació del valor de 25[OH]D a partir del qual es produïen la majoria de les elevacions de PTH_i per damunt de 65 pg / ml, considerant el valor resultant com el possible llindar entre l'estat desitjable i el d'hipovitaminosi D.
- Es va definir l'estat de normalitat per valors sèrics de 25[OH]D majors de 25 ng / ml, i l'estat de hipovitaminosi D per valors sèrics de 25[OH]D iguals o menors de 25 ng / ml (valors normals entre 25 - 95 ng / ml) en una sola determinació. Aquesta última es va dividir a la vegada en dues categories: insuficiència (valors sèrics entre 11 i 25 ng / ml) i deficiència (valors ≤ 10 ng / ml).
- Hiperparatiroidisme per valors sèrics de PTH_i > 65 pg / ml.
- Es va definir hipertensió arterial amb xifres de TA > 140 / 90 mm Hg o administració de medicació hipotensora.

5.7. ANÀLISI DE DADES:

Comú per als quatre objectius

- Per a totes les estimacions es va acceptar un risc alfa del 5%.
- Les dades obtingudes es van registrar en ACCESS i processar amb el programa SPSS versió 11.0.

- Anàlisi de les absències de dades i validació de les respostes.
- Anàlisi descriptiva per a mesures quantitatives -mitjanes i desviació estàndard- i qualitatives -percentatge i interval de confiança (IC) del 95%-, i gràfic dels paràmetres analítics.

Primer i segon objectiu (Manuscrit 1)

- Corba d'eficàcia diagnòstica per descriure la sensibilitat i especificitat de diferents punts de tall de 25[OH]D en la detecció de PTH_i per damunt de 65 pg / ml.
- Classificació de l'estat d'hipovitaminosi D i descripció de la seva prevalença.
- Càlcul del grau de correlació entre la 25[OH]D i la PTH_i aplicant el test de Spearman.

Tercer objectiu (Manuscrit 2)

- Anàlisi descriptiva de les característiques tant sociodemogràfiques com clíniques, dels hàbits dietètics i d'exposició solar, de l'índex de Barthel, dels diagnòstics, dels principals paràmetres analítics i de les variables de resultat (hipovitaminosi) segons es tractés de variables quantitatives o qualitatives. Es va calcular l'IC (interval de confiança) al 95%.
- Anàlisi bivariant per a identificar la possible associació entre les característiques sociodemogràfiques i antropomètriques de les persones enquestades, l'hàbit d'exposició solar, els hàbits dietètics de consum de vitamina D i calci, els paràmetres analítics i els grups definits respecte al títol de vitamina D (normal, insuficiència, deficiència), aplicant el test de la χ^2 per variables qualitatives, o de comparació de mitjanes (ANOVA o Kruskal-Wallis, segons les condicions de normalitat de la distribució de les variables) per les variables quantitatives.
- Es va dur a terme el mateix tipus d'anàlisi entre els grups definits segons deficiència o no deficiència (que agrupa les persones amb valors normals de vitamina D i amb valors d'insuficiència), ja que es va observar que els estimadors d'algunes variables eren similars entre el grup d'insuficiència i el normal. En aquest cas, es va aplicar el test de la χ^2 , el de la t de Student o el de Mann-Whitney amb l'objectiu d'identificar els possibles factors associats a l'estat de deficiència.
- Es van aplicar tècniques de regressió logística (cap endavant condicional) per determinar l'efecte independent dels factors

identificats sobre l'estat deficitari de vitamina D (variable depenent), obtenint-se les *odds ratio* per a cada factor així com els seus respectius intervals de confiança (IC) del 95%.

Quart objectiu (Manuscrit 3)

Anàlisi univariant per identificar associacions entre la TA sistòlica i la TA diastòlica amb les diferents variables (test de Mann-Whitney per a les variables categòriques, o la correlació de Spearman per a les variables contínues).

Tècniques d'anàlisi de regressió logístical per determinar l'associació independent entre les categories de la 25[OH]D i la TA. La TA sistòlica i diastòlica es van prendre com a variables dependents després de controlar per les variables que van resultar clínicament o estadísticament significatives, o que podrien ser considerades com un factor de confusió (edat, sexe, episodis isquèmics, tractament antihipertensiu, obesitat, diabetis i dislipidèmia).

6. RESULTATS

6.1. Estudi per la valoració del llindar òptim de vitamina D i determinació de la prevalença i la classificació de l'estat d'hipovitaminosi D en la població major de 64 anys

Manuscrit 1. *“Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años”*

6.2. Estudi dels factors de risc associats a la hipovitaminosi D en la població major de 64 anys sense factors de risc coneguts

Manuscrit 2. *“Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años”*

6.3. Estudi per analitzar l'associació entre la mesura de les concentracions de 25-hidroxivitamina D en sèrum i la pressió arterial en la població major de 64 anys

Manuscrit 3. *“Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly”*

6.1. Estudi per la valoració del llindar òptim de vitamina D i determinació de la prevalença i la classificació de l'estat d'hipovitaminosi D en la població major de 64 anys

Manuscrit 1.

Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años

Med Clin (Barc). 2006;127(17):648-50

El paràmetre que millor indica l'estat orgànic de VD és la concentració sérica de 25[OH]D tot i que existeix controvèrsia sobre quins són els valors normals. El terme "hipovitaminosi D" s'utilitza per identificar a individus amb concentracions de 25[OH]D inferiors a les desitjables, pel que és necessari conèixer el llindar entre lo 'desitjable' i el risc de malaltia carencial. Tradicionalment, el dèficit de VD s'ha relacionat amb la osteoporosi. Respecte a la salut de l'os, està àmpliament acceptat que l'estat òptim de VD ha de ser el que asseguri el manteniment de la PTH en intervals de normalitat per evitar un HPP secundari que contribueix a la fragilitat de l'os i al desenvolupament de fractures per increment de la remodelació òssia.

Es considera que l'estat d'hipovitaminosi D és un problema important de salut, sobretot per a les persones grans.

En els escassos estudis publicats a Espanya ja fa alguns anys, es descriuen prevalences d'hipovitaminosi D molt variables: entre el 30% i el 70% en persones d'edat avançada no institucionalitzades, i molt més altes (70-100%) en les institucionalitzades amb pluripatologia i alta dependència funcional, variable en funció del punt de tall escollit.

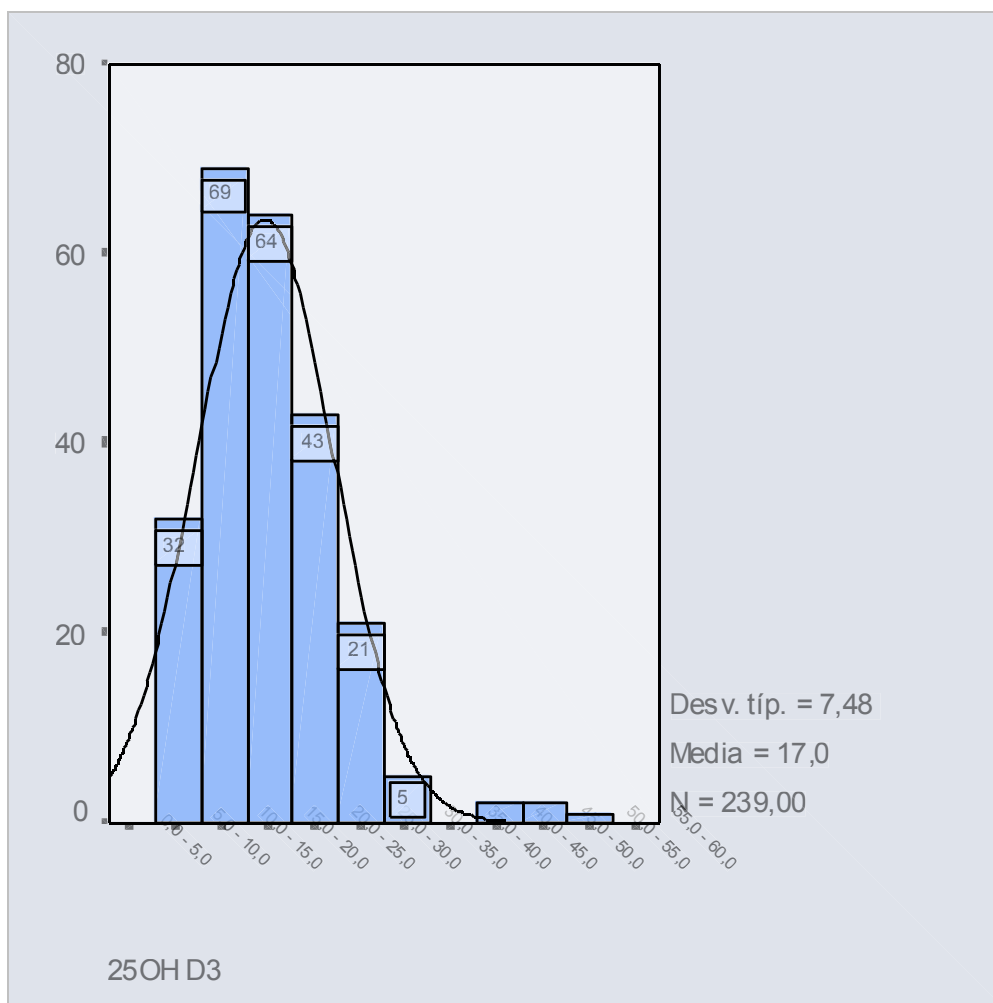
En l'època que es va plantejar aquest estudi, les dades disponibles respecte a l'estat d'hipovitaminosi D al nostre país eren molt poques, amb resultats variables i partint de punts de tall diferents, que més aviat indicaven un estat deficitari en l'opinió dels experts.

En base a l'exposat, el nostre objectiu va ser conèixer el llindar de 25[OH]D a partir del qual es produïa la majoria dels increments dels valors de PTH en la població major de 64 anys de l'Àrea d'influència de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Vallès Occidental) i descriure la prevalença d'hipovitaminosi D, diferenciant les categories d'insuficiència i deficiència, pel risc associat en cadascuna.

Els resultats d'aquest treball es resumeixen a continuació:

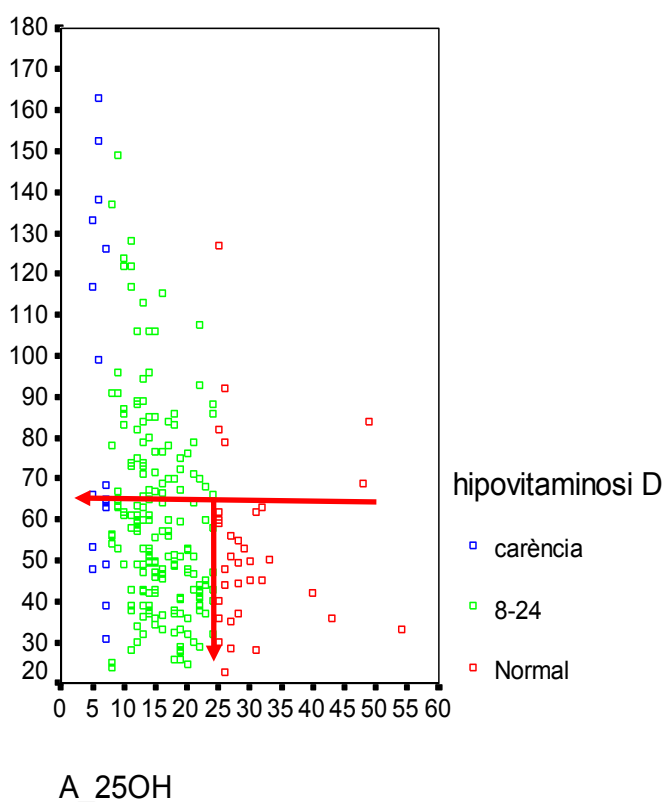
- ✚ Es van avaluar 239 persones de les quals el 54% eren dones.
- ✚ L'edat mitjana (desviació estàndard) de la població estudiada va ser de 72 (5,4) anys (IC del 95%, 71-72,5).
- ✚ La concentració mitjana (desviació estàndard) de 25[OH]D va ser de 17 (7,5) ng / ml.
- ✚ La distribució de freqüències dels valors de 25[OH]D es mostra en la Figura 7.

Figura 6. Histograma de freqüències de la 25[OH]D en la mostra estudiada (n = 239). Mitjana (desviació estàndard) = 17 (7,48).



- ✚ El 32% (IC del 95%, 35,9 - 37,7%) van presentar valors de PTH_i superiors a 65 pg / ml.
- ✚ En la Figura 8 es mostra la relació de la 25[OH]D amb la PTH.

Figura 7. Diagrama de dispersió de les concentracions de PTH en relació amb els valors de 25[OH]D.



- ✚ La 25[OH]D i la PTH_i van mostrar una correlació negativa i estadísticament significativa ($r = -0,35$, $p = 0,000$).
- ✚ A partir de la corba d'eficàcia diagnòstica es va constatar que el 96% dels casos amb PTH_i elevada tenien concentracions de 25[OH]D iguals o inferiors a 25,5 ng / ml (especificitat del 12%), i que la màxima sensibilitat juntament amb la màxima especificitat per detectar PTH > 65 pg / ml correspondria a valors de 14-15 ng / ml de vitamina D (àrea sota la corba del 64,4%; IC del 95%, 57-72%).

- ✚ El 70,3% (C del 95%, 64,5 - 76,0) a un estat d'insuficiència (25[OH]D entre 11 i 25 ng / ml), i el 16,7% (IC del 95%, 12,0 - 21,5) a un estat de deficiència (\leq 10 ng / ml).
- ✚ El 47,5% dels valors elevats de PTH_i (màxim de 163 pg / ml) es van presentar en persones amb valors de 25[OH]D iguals o menors a 10 ng / ml.

6.2. Estudi dels factors de risc associats a la hipovitaminosi D en la població major de 64 anys sense factors de risc coneguts.

Manuscrit 2.

Hipovitaminosis D associada a exposició solar insuficiente en la població mayor de 64 años.

Med Clin (Barc). 2007;129(8):287-91

L'estat orgànic de VD depèn principalment de la síntesi cutània per exposició al sol i secundàriament de la ingesta, amb la influència de factors com: localització geogràfica, estació de l'any, condicions atmosfèriques treball i activitats a l'aire lliure, tipus de vestimenta, grau de pigmentació cutània. Pocs aliments naturals (peixos grassos, ous, fetge) en contenen una quantitat significant.

A Espanya, com en altres països, la baixa ingesta d'aquest nutrient en la població general i la manca de suplementació dels aliments comporten que l'estat vitamínic depengui bàsicament de la exposició solar.

Confirmada una elevada prevalença d'hipovitaminosi D en les persones grans de la nostra àrea, l'objectiu d'aquest treball va ser identificar possibles factors relacionats en una població sense factors de risc coneguts.

Els principals resultats d'aquest treball es detallen a continuació:

- ✚ La prevalença d'hipovitaminosi D ($25[\text{OH}]\text{D} < 25 \text{ ng / ml}$) va ser del 87% (IC del 95%, 82,8 - 91,3%), corresponent el 70,3% (C del 95%, 64,5 - 76,0) a un estat d'insuficiència ($25[\text{OH}]\text{D}$ entre 11 i 25 ng / ml), i el 16,7% (IC del 95%, 12,0 - 21,5) a un estat de deficiència ($\leq 10 \text{ ng / ml}$).
- ✚ El perfil de la població estudiada va correspondre a persones sense incapacitat funcional, amb estudis bàsics, que vivien en pisos i en parella (Taula 5).
- ✚ No es van observar diferències significatives entre el grup amb valors normals de VD i el grup amb insuficiència, per lo que per l'anàlisi de variables els pacients es van agrupar en dos categories (estat de deficiència vs no deficiència).

✚ Les variables analitzades en relació a l'estat de deficiència de VD es mostren també en la Taula 5.

Taula 4. DESCRIPCIÓ DE LES VARIABLES ANALITZADES EN RELACIÓ A L'ESTAT DE DEFICIÈNCIA DE VITAMINA D

	Total (n = 239)	Sense deficiència ^b (n= 199)	Amb deficiència ^c (n = 40)	P ^d
Edat (anys)	72 (5,4)	71,5 (5,2)	73,3 (6,1)	0,045
Sexe				
Homes	110 (46%)	95 (87,2%)	14 (12,8%)	0,089
Dones	129 (54%)	103 (80%)	26 (20%)	
Talla (cm)	161 (8,7)	160,9 (8,5)	159,1 (9,7)	0,226
Pes (Kg)	72,6 (11,8)	72,69 (11,4)	72,18 (13,6)	0,805
IMC (Kg/m ²)	28 (4,3)	28,02 (3,8)	28,67 (5,9)	0,382
Convivència				
Sols	32 (13%)	27 (13,6%)	5 (12,5%)	0,418
Parelles	175 (73%)	147 (73,9%)	28 (70,0%)	
Fills	19 (8%)	13 (6,5%)	6 (15,0%)	
Altres	13 (5%)	12 (6,0%)	1 (2,5%)	
Vivenda				
Pis	141 (59%)	110 (55,3%)	31 (77,5%)	0,032
Casa	98 (41%)	89 (44,7%)	9 (22,5%)	
Estudis				
No	69 (29,6)	57 (29,4%)	12 (30,8%)	0,960
Bàsics	131 (56,2%)	109 (56,2%)	22 (56,4%)	
Mitjans/ Superiors	33 (14,2%)	28 (14,4%)	5 (12,8%)	
Índex Barthel (0-100)				
>90	226 (95,4%)	193 (98,0%)	33 (82,5%)	0,000
≤90	11 (4,6%)	4 (2,0%)	7 (17,5%)	
HTA				
Si	101(42,3%)	89 (44,7%)	12 (30,0%)	0,081
No	138 (57,7%)	110 (55,3%)	28 (70,0%)	

Dislipèmia Si No	64 (27%) 175 (73,2%)	56 (28,1%) 143 (71,9%)	8 (20,0%) 32 (80,0%)	0,281
Diabetis Mellitus Si No	33 (14%) 206 (86,2%)	30 (15,1%) 169 (84,9%)	3 (7,5%) 37 (92,5%)	0,202
Fractures > 50 anys Si No	52 (22%) 187 (78%)	42 (21,1%) 157 (78,9%)	10 (25,0%) 30 (75,0%)	0,852
Exposició solar Poca Freqüent	165 (69,3%) 73 (30,7%)	128 (64,6%) 70 (35,4%)	37 (92,5%) 3 (7,5%)	0,000
Passejades Pel sol Indiferent	109 (46,2%) 127 (53,8%)	97 (49,5%) 99 (50,5%)	12 (30,0%) 28 (70,0%)	0,024
Calci (mg/d) ^a	508 (454,7)	508,1 (450,7)	507,5 (467,1)	0,628
Vitamina D (µg/d) ^a	3,4 (2,7)	3,5 (2,9)	2,8 (2,5)	0,210
Calci peix (mg/d) ^a	11,8 (9,55)	12,2 (10,7)	9,5 (5,9)	0,059
Vitamina D peix (µg/d) ^a	2,6 (2,69)	2,7 (2)	2 (2)	0,153
25[OH]D (µg/d)	17 (7,5)	18,8 (6,8)	7,8 (1,7)	0,000
PTH (pg/ml)	60,5 (26,1)	56,6 (21,3)	80,3 (37,1)	0,019

^a Mitjana (mediana).

^b25[OH]D > 10 ng/ml.

^c25[OH]D ≤ 10 ng/ml.

^dProva de la χ^2 , de la t de Student o de Mann-Whitney.

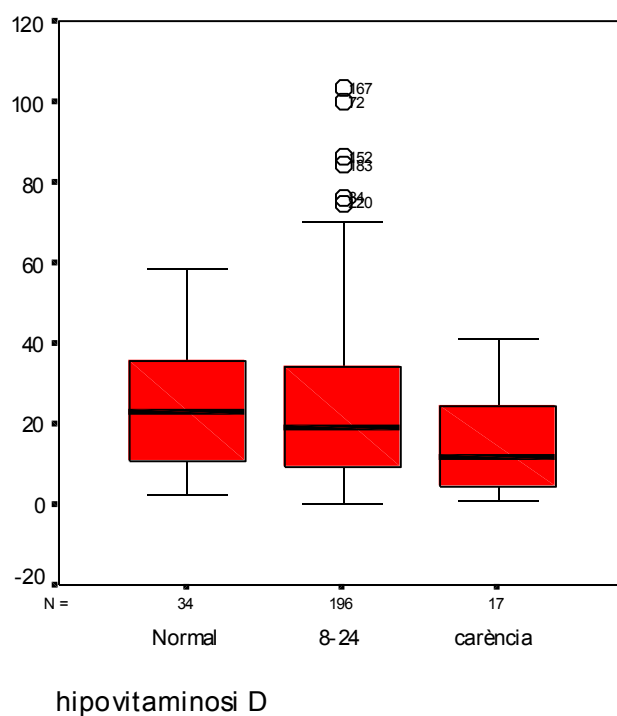
Les dades s'expressen com a mitjana (desviació estàndard) nombre d'enquestats (percentatge).

25[OH]D: 25-hidroxicolecalciferol; IMC: índex de massa corporal; PTHi: parathormona intacta.

✚ Respecte a la exposició solar, el 69,3% dels enquestats (IC del 95%, 63,2-74,9%) va declarar haver tingut una escassa exposició al sol i el 30,7% (IC del 95%, 24,7-36,4%), una exposició freqüent.

- Respecte als passejades, el 53,8% dels participants (IC del 95%, 46,8-59,5%) van referir no passejar al sol, mentre que el 46,2% (IC del 95%, 39,3-52%) solia passejar amb freqüència al sol.
- La mitjana de consum total de Ca estimada per persona va ser de 508 (318) mg /dia, i la de VD de 3,4 (2,8) µg / dia, sent la major part procedent del peix, amb un mitjana de 2,6 (2,7) µg / dia.
- El consum de VD en el grup amb deficiència es va observar que era un 20% inferior a la resta del grup sense deficiència, però sense significació estadística.

Figura 8. Diagrama de caixes de consum de vitamina D en relació a l'estat vitamínic



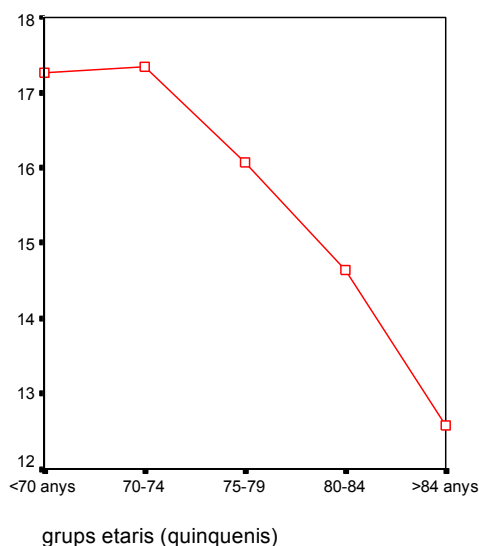
- En les persones majors de 84 anys la mitjana del consum diari de VD va ser un 44% inferior a la dels menors de 85 anys (1,9 front a 3,4 µg).
- Respecte a la exposició solar es va evidenciar associació, de manera que entre les persones amb deficiència la majoria van referir no prendre mai el sol ($p = 0,05$).

- Respecte als passeigs, es va observar associació estadísticament significativa ($p = 0,02$), la majoria de les persones amb deficiència no passejaven preferentment pel sol.
- Les FA, GGT i PTH van mostrar associació estadística significativa amb l'estatus de VD. Es van trobar valors més elevats de FA, GGT i PTH en les persones amb deficiència i nivells de VD molt inferiors en aquestes persones (Taula 5).

Taula 5. Paràmetres analítics en relació a l'estat de vitamina D			
	No deficiència X (ds)	Deficiència X (ds)	p
Fòsfor	3,46 (0,55)	3,36 (0,54)	0,54
Potassi	4,46 (0,41)	4,37 (0,55)	0,23
Magnesi	2,01 (0,21)	2,04 (0,17)	0,47
Urea	43,98 (10,58)	41,92 (13,07)	0,15
Creatinina	1,00 (0,17)	0,95 (0,15)	0,80
FA	80,24 (18,20)	88,64 (33,42)	0,00
GGT	23,41 (16,49)	53,06 (98,38)	0,00
ALT	21,92 (11,97)	22,50 (18,18)	0,27
25[OH]D	18,81 (6,80)	7,82 (1,66)	0,00
PTH	56,50 (21,27)	80,31 (37,13)	0,00
Albumina	4,26 (0,34)	4,25 (0,26)	0,32
Aclariment creatinina	65,15 (15,54)	65,04 (17,36)	0,13
Calci corregit	9,73 (0,60)	9,78 (0,74)	0,21

- En comparar els nivells de VD entre grups d'edat es va constatar que en el de més edat era un 26,5% inferior, encara que sense significació estadística (Figura 10).

Figura 9. Nivells de vitamina D i grups d'edat



- En l'anàlisi de regressió les úniques variables associades de forma independent i significativament amb la situació de deficiència de VD van ser l'índex de Barthel igual o menor de 90, la exposició solar escassa i viure en un pis com es mostra a la Taula 7.

Taula 6. Variables associades de forma independent a l'estat de deficiència de la vitamina D					
				I.C. 95% para OR	
	B	Sig.	OR	Inferior	Superior
Barthel≤90	2,288	,001	9,856	2,415	40,226
No prendre el sol	1,843	,004	6,317	1,815	21,990
Viure en pis	,940	,027	2,561	1,112	5,899

6.3. Estudi per analitzar l'associació entre la mesura de les concentracions de 25-hidroxivitamina D en sèrum i la tensió arterial en la població major de 64 anys

Manuscrit 3.

Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly

Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 503–509

Tot i que les conseqüències més ben conegudes de la hipovitaminosi D s'han relacionat amb el sistema ossi i muscular, en els darrers anys els estudis epidemiològics han anat demostrant la seva associació amb altres processos i malalties. Així mateix, en diversos assaigs clínics s'ha demostrat que aquesta vitamina podria millorar els símptomes d'algunes d'aquestes malalties.

Recentment, l'interès de la hipovitaminosi D s'ha centrat en la seva relació amb la presència de la síndrome metabòlica, la diabetes mellitus, les malalties cardiovasculars i en particular amb la HTA. Aquesta gran diversitat d'efectes s'ha relacionat amb la àmplia distribució del receptor de la VD en molts òrgans i teixits com l'endoteli, el múscul llis vascular i els miocardiòcits. També s'ha demostrat un clar efecte inhibitori de la VD activa en la síntesi de renina en els animals d'experimentació. A més, es creu que pot regular l'expressió del pèptid natriurètic. Tots aquests efectes poden influir en la tensió arterial sistèmica.

D'altra banda, les dades epidemiològiques han associat la baixa exposició solar de la pell a la radiació UB-V del sol amb la TA més alta. No obstant això, tot i que hi ha una tendència cap a una associació negativa entre els nivells sèrics de VD i la TA, els informes clínics de vegades són inconsistents, mostrant associacions positives i negatives.

En aquest treball es va analitzar l'associació entre els nivells de 25[OH]D i la TA en una mostra representativa de la població major de 64 anys en la nostra àrea de referència. Els resultats d'aquest estudi es detallen a continuació:

- ✚ Les característiques clíniques i bioquímiques de la població a estudi es poden veure en la Taula 8.

Taula 7. Resum de les característiques clíniques i bioquímiques de tota la població d'estudi, classificats per l'estat de 25[OH]D (hipovitaminosi D < 25 ng / ml)

Variabls	Total del grup	25[OH]D <25 ng/ml	25[OH]D ≥ 25 ng/ml	P
Nombre	237	204	33	
25[OH]D (ng/ml)	17,2 ± 7,57	15 ± 4,9	30,5 ± 7,6	
Edat (anys)	71,7 ± 5,3	71,9 ± 5,5	70,9 ± 4,27	NS
Sexe (% dones)	53	53	48	NS
IMC (Kg/m²)	28,2 ± 4	28,1 ± 4,2	27,1 ± 3	NS
TA sistòlica (mm Hg)	138,8 ± 14,3	139,9 ± 14,5	131,6 ± 11,8	0,002
TA diastòlica (mm Hg)	80 ± 7,4	80,4 ± 7,5	77,7 ± 6,5	0,05
Hipertensos (%)	62	64	48	0,08
PTH_i (pg/ml)	60,1 ± 25,8	61,4 ± 26,4	52 ± 20,9	0,05
Creatinina (mg/dl)	1,01 ± 0,19	1 ± 0,18	1,07 ± 0,2	NS
Urea (mg/dl)	43,8 ± 10	43,6 ± 10	45,3 ± 9	NS
FGR estimada (ml/min/1.73 m²)	68,4 ± 12,7	69 ± 13	64,6 ± 10,7	NS
Calci total (mg/dl)	9,69 ± 0,43	9,67 ± 0,41	9,83 ± 0,50	0,06

Albumina (g/dl)	4,26 ± 0,33	4,27 ± 0,31	4,23 ± 0,47	NS
Diabetis (%)	14	14,2	12,1	NS
Dislipèmia (%)	27,4	27	30	NS
Esdeveniment isquèmic (%)	9,7	9,8	9	NS

Dislipèmia: Colesterol total > 240 i/o Colesterol LDL > 160 mg /dl o en tractament amb estatines.

Estimació de la filtració glomerular (FGR): Fòrmula MDR: $170 \times [P_{cr}]^{-0.999} \times [edat]^{-0.176} \times [0.762 \text{ si dona}] \times [1.180 \text{ si raça negra}] \times [BUN]^{-0.170} \times [Alb]^{0.318}$

P_{cr} : creatinina sèrica (mg/dl); BUN: nitrogen ureic (mg/dl); Alb: albumina sèrica (g/dl); TA: tensió arterial; FGR: filtració glomerular renal.

- ✚ El 46% dels participants estaven en tractament antihipertensiu.
- ✚ En l'anàlisi univariant, només la TA (sistòlica i diastòlica) i els valors de PTH_i van mostrar diferències significatives.
- ✚ Es va observar una associació negativa significativa entre els valors sèrics de 25[OH]D i els nivells de tensió arterial sistòlica (R = - 0,153, p = 0,018) i diastòlica (r = - 0,152, p = 0,019). Aquesta associació va persistir després de controlar per possibles factors de confusió en l'anàlisi multivariant.
- ✚ Els pacients amb hipovitaminosi D tenien nivells majors de tensió arterial i de PTH_i. Com el tractament antihipertensiu modifica la TA, es va introduir aquesta variable observant que es mantenia aquesta correlació en ambdós grups tot i que va ser lleugerament superior en el grup no tractat.
- ✚ La TA diastòlica es va associar amb 25[OH]D (r = -0,152, p = 0,019 quan s'analitza com a variables contínues), PTH_i, edat, índex de massa corporal, el tractament antihipertensiu, la diabetis i esdeveniment isquèmic previ.
- ✚ En l'anàlisi multivariant, els nivells baixos de 25[OH]D es van associar de forma independent i significativa amb un augment de 6,6 mm Hg en la pressió sistòlica (95% IC: 1,5-11,6) després de controlar per les altres variables (F = 3,9, p = 0,000; r² corregida = 0,092). Aquesta

associació es va perdre en relació a la TA diastòlica, encara que altres variables com l'edat i la diabetis mantenen l'associació (Taula 9)

Taula 8. Associations of several variables with systolic and diastolic blood pressure, respectively, in multiple linear regression analysis

Systolic BP	B	Sig	95.0% Confidence interval for B	
			Lower bound	Upper bound
Hypovitaminosis D	6.5	0.011	1.5	11.6
Antihypertensive treatment	5.5	0.003	1.9	9.2
Dyslipidaemia	4.4	0.031	0.4	8.4
Age	0.16	0.336	-0.1	0.5
Diabetes	2.1	0.417	-3	7.3
Ischaemic event	-5.1	0.101	-11.2	1.0
Obesity	2.2	0.270	-1.7	6.2
Sex	-2.8	0.18	-6.5	0.7

Diastolic BP	B	Sig	95.0% Confidence interval for B	
			Lower bound	Upper bound
Hypovitaminosis D	2.2	0.096	-0.4	4.9
Antihypertensive treatment	1.6	0.097	-0.2	3.5
Dyslipidaemia	-0.9	0.383	-3	1.1
Age	-0.2	0.041	-0.3	-0.008
Diabetes	-3.1	0.025	-5.8	-0.3
Ischaemic event	-2.6	0.103	-5.9	0.5
Obesity	2	0.059	-0.07	4.1
Sex	-0.8	0.411	-2.7	1.1

7. DISCUSSIÓ

7.1. Valoració del llindar òptim de VD i classificació de l'estat d'hipovitaminosi D en la població major de 64 anys

En la primera fase del nostre estudi, en una població de persones grans ambulatories sense factors de risc coneguts, es va analitzar el llindar de 25[OH]D a partir del qual es produïa la majoria dels increments dels valors de PTH per damunt de la normalitat (65 pg / ml), amb l'objectiu de valorar el punt de tall entre l'estat desitjable i el d'hipovitaminosi D.

En els darrers anys ha existit una controvèrsia respecte a un estat òptim de VD. Segons l'opinió de molts experts els valors de referència basats en la població són massa baixos. Així, dades recents de revisions sistemàtiques mostren que la meitat dels estudis reporten un llindar de 20 ng / ml i un terç (10 estudis) entre 16 – 20 ng / ml ml.

Actualment es creu que el llindar entre l'estat de suficiència i el d'insuficiència es pot definir per efectes biològics, particularment l'increment de la PTH sèrica i la conversió de 1,25[OH]₂D a partir de 25[OH]D. Sobre la base del risc d'un HPP secundari i els seus efectes sobre la salut òssia, diversos autors han investigat el llindar de 25[OH]D per a diferents poblacions i la concentració òptima estimada ha estat variable, de 10 a 48,8 ng / ml (9, 15, 23, 28, 33, 47, 114-116).

En el nostre estudi, aproximadament una tercera part de la població presentava valors de PTH elevats. La majoria d'aquestes persones tenien valors de PTH_i per sobre de l'interval de normalitat quan les concentracions de 25[OH]D van ser de ≤ 25 ng / ml . D'altra banda, es van observar increments de la PTH en persones amb valors de 25[OH]D considerats en rang de normalitat, - 8-80 ng / ml - i gairebé la meitat dels augments de la PTH es van produir davant valors de 25[OH]D ≤ 10 ng / ml. El llindar obtingut en el nostre estudi sembla concordant amb les dades publicades.

Tot això semblava indicar que el llindar de normalitat del nostre laboratori era massa baix i de rang deficitari, ja que segons la corva d'eficàcia diagnòstica aplicada, aquest valor aniria associat a una sensibilitat entre el 12% (especificitat del 95%) i el 14% (especificitat del 92%). En base a això, i per assolir la màxima sensibilitat en la detecció d'un HPP secundari, vam establir el llindar òptim de 25[OH]D a partir de 25 ng / ml, tot i tenir en compte que la definició d'hipovitaminosi D en termes absoluts és difícil per la variabilitat existent en les determinacions de 25[OH]D i l'ús de diferents mètodes de mesura entre laboratoris (15, 33).

Una de les hipòtesis més acceptades actualment sobre l'osteoporosi senil implica la presència d'un estat d'hipovitaminosi D, amb una fase inicial de HPP secundari silent, reconeguda com '**estat d'insuficiència**', i una fase més avançada reconeguda com "**estat de deficiència**" en la que es produeix un defecte en la mineralització òssia que pot conduir a l'osteomalàcia, el raquitisme i la miopatia (33, 36-38, 47). De fet, l'estat d'insuficiència es considera com la fase pre-clínica d'un estat deficitari i és més freqüent entre les persones grans (49).

Els nostres resultats mostren que la **hipovitaminosi D** és molt freqüent en la nostra població (87%) i que "**l'estat d'insuficiència**" també és molt prevalent (70%), com ja s'ha descrit per altres autors (27).

L'altre punt de discussió es centra sobre els punts de tall a utilitzar per diferenciar entre "**l'estat d'insuficiència**" i "**l'estat de deficiència**"; tanmateix, tot i que encara no hi ha un clar consens, la majoria dels experts opinen que "**l'estat d'insuficiència**" hauria de definir-se per nivells \leq a 30 ng / ml, mentre que "**l'estat de deficiència**" s'hauria de definir per nivells \leq de 20 ng / ml (9, 15, 16, 23, 24, 42, 48, 114, 117).

A partir del punt de tall obtingut i sobre la base de l'exposat, en el nostre estudi vam definir **l'estat d'insuficiència** per valors de 25[OH]D entre 11 i 25 ng / ml i **l'estat de deficiència** per valors de 25[OH]D \leq a 10 ng / ml en les persones grans.

A dia d'avui, les actituds respecte al llindar òptim de VD estan centrades en dues propostes:

1) La de mantenir un mínim de 20 ng / ml per haver-se demostrat que és la concentració mínima necessària per preservar funcions com l'absorció del Ca, el funcionalisme muscular, el turnover ossi, disminuir el risc d'osteomalàcia i evitar el risc de caigudes (28). Aquesta recomanació, més "conservadora", està basada en l'acceptació dels nivells endèmics mitjos de la població dels EEUU i el Canadà, superiors a 20 ng / ml, com els més òptims, i d'altra banda, per resultats d'estudis com el del '*Women's Health Initiative*' i estudis d'intervenció on s'identifiquen els nivells $<$ 20 ng / ml com un factor de risc per la fractura de maluc. D'altra banda, s'ha mostrat que el major risc de malalties associades a dèficit de VD, prèviament esmentades, s'observen fonamentalment per sota d'aquests nivells (117). Tot i això, sembla clar que el manteniment d'aquest nivell no és científicament demostrable (118).

2) La d'assolir nivells \geq a 30 ng / ml, probablement més acceptada actualment, en base a diverses consideracions, tals com :

- ✓ La mitjana observada en treballadors a l'aire lliure durant l'estiu, al voltant de 60 ng / ml i sense hipercalcèmia, podria indicar la possibilitat d'assolir aquests nivells sense efectes nocius i només amb la exposició solar. En les persones molt exposades al sol s'han trobat fins i tot

valors entre 70 i 80 ng / ml, per el que es pot considerar que el límit superior de la normalitat podria situar-se al voltant d'aquests nivells, entre 80 i 100 ng / ml en l'opinió d'alguns autors (15, 19).

- ✓ Tanmateix, tot i que s'ha comprovat clarament que aquests nivells no són tòxics, cal tenir present que determinats individus (per exemple, aquells amb malalties granulomatoses) poden desenvolupar hipercalcèmia amb concentracions de 25[OH]D una mica més baixes. És per això que, juntament amb la incapacitat de la fisiologia humana normal per aconseguir valors de 25[OH]D superiors a 80 ng / ml, es suggereix no superar aquests valors (74).
- ✓ S'ha demostrat en diversos assaigs clínics, que per la prevenció de fractures sobretot en la gent gran, la mitjana de 25[OH]D supera els valors de 30 ng / ml.
- ✓ Tot i que hi ha autors que consideren que assolir nivells > 20 ng / ml de VD amb l'administració de suplementos no millora l'absorció de Ca ni la DMO, en diversos estudis sí que s'ha constatat un increment del 45 - 65% en l'absorció i el transport intestinal de Ca amb nivells de 25[OH]D > 32 ng / ml en dones després de rebre una suplementació (74). Segons la majoria dels estudis, la disminució de la PTH al nivell mínim i la màxima absorció de Ca sol produir-se amb nivells de 25[OH]D per damunt de 30 ng / ml (3, 7). A més, existeix evidència en que els nivells de PTH comencen a estabilitzar-se en el seu punt més baix quan la 25[OH]D es troba entre 30 – 40 ng / ml (16, 24).
- ✓ L'evidència d'assaigs clínics aleatoritzats, i en base a les dades més recents que mostren associacions entre l'estat de VD amb valors > 30 ng / ml i la reducció del risc i la prevalença de diverses afeccions musculoesquelètiques, cardiovasculars, hipertensió, malalties autoimmunes neurològiques o neoplàssiques (103, 117, 118). Malgrat les limitacions de molts dels estudis - estudis d'associació, transversals, amb diferents mètodes estadístics i analítics per la determinació de 25[OH]D, punts de tall per VD variables i poc adequats, etc -, existeixen més de 20 assaigs randomitzats que demostren beneficis per els 'endpoints' no-esquelètics i la majoria són positius, sense cap dada negativa (és a dir, que indiqui dany des dels nivells més alts) (15, 74, 117).

Així doncs, atenent l'opinió actualment més estesa entre els experts i en base a l'exposat fins aquí, els nivells observats en la nostra població es poden considerar subòptims i molt allunyats del lílndar recomanat (≥ 30 ng / ml) per assolir una adequada salut òssia i reduir el nombre de fractures (119).

A més, probablement es requereixi un lílndar de 25[OH]D diferent pels possibles 'endpoints' VD-dependents per lo que molts experts proposen l'objectiu de mantenir, tant a nens com a adults, en nivells superiors a 30 ng /

ml per aprofitar al màxim els beneficis d'aquesta vitamina (15, 117, 119).

Cal comentar també una serie d' aspectes que han contribuït a crear confusió en les dades publicades en relació al nivell desitjable de VD, com són:

a) La terminologia que inclou el concepte d'hipovitaminosi D (insuficiència, deficiència, inadequació, etc), aplicada de forma indistinta per descriure el que en definitiva es consideren nivells baixos de VD. És per això que avui dia s'aconsella utilitzar de forma preferent la terminologia de **“estat baix de VD”** (34).

b) La variació estacional observada en les concentracions de 25[OH]D, fins i tot si superen el nivell mínim desitjable (117), la variabilitat geogràfica (120) o la variabilitat dia a dia, encara que és poc probable que aquesta última impacti sobre la mesura, tenint en compte la mitjana de vida de la 25[OH]D relativament llarga (19).

c) La gran variabilitat entre els mètodes de mesura emprats pels diferents laboratoris

- amb l'absència de calibradors, o la variabilitat que pot existir sobre un resultat únic que pot variar fins a un 20% del veritable valor dins d'un mateix laboratori, així per exemple un resultat de 30 ng / ml pot ser aproximadament de 24 o de 36 ng / ml (15, 29, 34).

- la forma en com es determina el rang de normalitat de la VD, ja que els intervals de referència per la població general es realitzen mitjançant la obtenció de sang de varis centenars de voluntaris, i considerant que aquests siguin normals, fent una distribució dels valors amb una mitjana $\pm 2DE$ (16, 48).

- la manca d'estandarització dels nivells potencialment tòxics de la VD entre laboratoris donat que es reporten diferents valors per alertar del risc de toxicitat, de 80 ng / ml a 150 ng / ml, en part relacionada amb que clínicament encara no s'ha establert quin és el llindar per la toxicitat de la VD. Tanmateix, en els casos publicats d'hipercalcèmia per intoxicació de VD el nivells de 25[OH]D eren de més de 88 ng / ml (19).

Així per tant, sobre la base de l' exposat ha estat difícil seleccionar un punt de tall únic, i probablement és en resposta a l'ambigüitat que envolta la definició de l'estat baix de VD que molts dels laboratoris de referència utilitzen un ampli rang de 25[OH]D, generalment entre 20 ng / ml i 100 ng / ml (19).

d) Cal afegir que atès que la VD essencialment és una hormona produïda endògenament, pot haver-hi una variabilitat interindividual biològica que malauradament ha rebut una investigació limitada, però que en un estudi s'ha informat del 13% al 19% (121).

Tot això condueix a que es qüestioni la utilitat clínica d'una medicació única de 25[OH]D en un individu i a que, donada la variabilitat biològica i analítica existent, actualment es plantegi com un objectiu terapèutic raonable mantenir les concentracions de 25[OH]D entre 30 i 44 ng / ml per assegurar l'estat de suficiència de VD (19, 34). La opció d'aquest punt de tall sembla adequat si es considera que la VD pot reduir múltiples conseqüències adverses amb un cost molt baix i amb una mínima toxicitat (19).

Aquests nivells –que poden variar en un futur- s'associen amb una òptima funció fisiològica i amb beneficis per la salut, per lo que valors inferiors s'haurien de considerar subòptims i que podrien comportar conseqüències nocives per la salut a llarg plaç (4, 9, 15, 16, 19, 28, 34, 48, 51, 67, 104, 122).

Quan els estàndards internacionals de definicions i mesures de la VD estiguin disponibles, els mètodes que són inexactes hauran de ser modificats o abandonats i millorarà la comparabilitat dels resultats (19). En aquest sentit, actualment la '*National Institute of Standards and Technology*' ja disposa de materials de referència estàndard basats en la cromatografia, que estaran destinats a millorar l'acord entre laboratoris. Tot i això, com en qualsevol prova quantitativa, sempre estaran subjectes a la variabilitat biològica i de l'assaig; la imprecisió analítica i la inexactitud dels procediments quantitatius és deguda al mètode, les limitacions humanes i d'instrument que confonen l'aplicació rígida de l'enfoc d'un punt de tall diagnòstic (34).

En resum, la variabilitat en les estimacions per al llindar de 25[OH]D pot explicar-se per les diferències ètniques en l'economia del Ca, el grau d'hipovitaminosi D, la diferent ingesta dels nutrients, la inexactitud dels assaigs de 25[OH]D, l'edat i la salut de les poblacions estudiades, així com l'anàlisi matemàtic utilitzat (116).

En definitiva, i en relació al punt de tall òptim, pot que sigui diferent el que es requereix per suprimir la PTH del requerit per al desenvolupament funcional o per altres efectes no-clàssics de la VD. Davant d'aquesta situació, no hi ha evidència sobre quins assaigs clínics s'haurien d'utilitzar i sobre quin punt de tall seleccionar. No obstant això, per al seu ús clínic, totes les metodologies actuals són adequades si ens dirigim als valors de 25[OH]D recomanats (19).

En el nostre estudi, la quantificació de la 25[OH]D es va realitzar per radioimmunoassaig (RIA), 'Diasorin-RIA', mètode desenvolupat l'any 1985 i un dels més utilitzats arreu tot i que no permetia la diferenciació entre les dues formes de la VD, la 25[OH]D₂ i la 25[OH]D₃ (116). El mètode (Diasorin @) reconeixia per igual la 25[OH]D₂ i la 25[OH]D₃ i també el metabòlit 24,25[OH]D per lo que sobreestimava la 25[OH]D en aproximadament un 10 - 20%. Més recentment s'ha desenvolupat un RIA amb una especificitat del 100% per la 25[OH]D₃ i del 75% per la 25[OH]D₂ (16). De tota manera, tot i que ambdues formes poden confondre la medicació de 25[OH]D, no hi ha evidència de que una i l'altra tinguin diferents efectes biològics, per exemple en l'absorció del Ca. Per tant, si existeix algun significat clínic de les diferències entre les dues formes i

els metabòlits respectius roman desconegut, per lo que no s'ha documentat beneficis en considerar-les separadament (19).

Els procediments d'immunoassaig, com Diasorin, amb freqüència són seleccionats pels laboratoris clínics en base als avantatges que presenten, no obstant els assaigs cromatogràfics s'estan convertint en el mètode preferit per els laboratoris d'alt volum de referència que poden justificar els majors costos d'instrument, proporcionar una major especificitat i lliurar els valors quantitius tant de la VD₂ com de la VD₃. Una avaluació recent ha trobat una bona concordança dels resultats clínics tant amb els mètodes de HPLC (high-pressure liquid chromatography), LCMSMS (liquid chromatography tandem mass spectroscopy), com RIA (radioimmunoassay methodology) (29, 123).

Malgrat els avantatges dels assaigs basats en la cromatografia, actualment per les decisions clíniques es recomana utilitzar la concentració total de 25[OH]D. Tanmateix, l'avantatge de disposar dels valors de VD₂ i VD₃ és que pot permetre l'avaluació del compliment / persistència amb la teràpia prescrita amb ergocalciferol (15, 19, 34).

Segurament cada laboratori hauria d'establir el seu propi rang de referència pel que fa a la seva població pels factors que afecten a les concentracions de 25[OH]D en els humans com l'exposició als raigs UV, l'estació de l'any, la raça i la dieta.

Dades recents han mostrat associacions entre l'estat de la VD i la prevalença de diverses malalties com les cardiovasculars, la hipertensió, el càncer de còlon i mama, l'esclerosi múltiple, alteracions en la força muscular i les funcions immunes, les quals indiquen que els nivells de 25[OH]D han de ser de 30 - 40 ng / ml com a mínim (117).

La concentració mitjana de 25[OH]D obtinguda en la nostra població va ser molt baixa, de 17(7,5) ng / ml, similar a les d'altres comunitats del país en les que es mostren valors entre 6,95 - 17 ng / ml en persones de 60 o més anys d'edat (48, 124-129). També a la resta d'Europa s'han mostrat valors baixos (8,4- 22 ng / ml) (27, 30, 58). De fet, la mitjana mundial dels nivells de 25[OH]D en sèrum es situa en 21,6 ng / ml (IC 95%: 20,8-22,8 ng / ml). Tot això posa de manifest una situació d'elevat risc per la salut en les persones d'edat (130).

A més, el fet de trobar en la nostra població valors més elevats de FA en les persones amb deficiència, podria indicar una afectació subclínica òssia, ja que s'ha descrit que els nivells sèrics baixos de Ca i fòsfat i un nivell elevat de fosfatasa alcalina apunten a la deficiència de VD (28, 131).

S'ha demostrat l'existència d'una associació negativa entre la 25[OH]D i la PTH sèriques circumstància que com en altres estudis vam corroborar. Tot i que les característiques de la relació 25OHD / PTH i la influència de l'edat no estan totalment definides s'ha suggerit que és diferent en la gent gran en comparació amb els joves de manera que amb els mateixos nivells de 25[OH]D les

persones grans podrien tenir una PTH superior (3, 37, 42, 44, 47, 51, 128, 129, 132-138).

Tenint en compte que els nivells de PTH varien inversament amb els nivells sèrics de 25[OH]D, i degut que **“l'estat baix de VD”** està molt estès, també s'ha centrat l'atenció en la influència dels nivells baixos de VD en l'interval de referència de la PTH. Recentment, en un consens internacional s'han revisat els estudis per fixar el límit superior de l'interval de referència per als nivells de PTH. En un estudi transversal en 2.316 dones de 17 a 84 anys, es va determinar l'interval de referència del 95% amb un enfoc no paramètric i estudiar els efectes de possibles predictors dels nivells de PTH plasmàtica. Els resultats d'aquest estudi van mostrar que la PTH va ser una funció positiva de l'edat, del pes corporal i de l'IMC i inversament associada amb la ingesta total diària de Ca, el tabaquisme, els nivells plasmàtics de Ca i els nivells de 25[OH]D, la qual cosa explica el 16% de la variabilitat en els nivells plasmàtics de PTH. El valor llindar de 25[OH]D per sota del qual els nivells de PTH van començar a pujar va ser de 32,8 ng / ml. Els nivells plasmàtics de PTH variava inversament amb les variacions estacionals en els nivells de 25[OH]D (121).

La prevalença de HPP secundari (PTH > 65 pg / ml) en el nostre estudi va ser del 32 % similar a la referida per altres autors al nostre país, sense que tampoc s'hagin observat augments de PTH amb nivells de 25[OH]D > 40 ng / ml. En l'estudi EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*) la prevalença de HPP secundari va ser del 33% per valors de 25[OH]D < 10 ng / ml, del 16% per valors de 25[OH]D 10 - 18 ng / ml, i del 12% per valors de 25[OH]D > 18 ng / ml. Els predictors independents de PTH van ser la 25[OH]D i la creatinina sèrica en ambdós sexes, i l'edat era un factor de predicció només per homes. Aquests resultats demostren la notable importància de mantenir nivells més alts de 25[OH]D per evitar l'estimulació de la glàndula paratiroides (39).

En conclusió, respecte a **“l'estat baix de VD”** sembla clar que les persones amb nivells de 25[OH]D \leq 10 ng / ml, - **estat de deficiència** - poden presentar una malabsorció del Ca i es troben en risc de patir un deteriorament de la mineralització òssia (raqutisme i l'osteomalàcia) i miopatia, mentre que amb valors < 30 ng / ml - **estat d'insuficiència** - es troben amb risc de conseqüències adverses per a la salut a llarg termini (19).

7.2. Prevalença de l'estat d'hipovitaminosi D

Informes de tot el món indiquen que la hipovitaminosi D està ressorgint com un important problema de salut a nivell mundial i que afecta a totes les edats, races i àmbits (comunitari, residencial i hospitalari) (35, 139).

Tot i que les xifres de prevalença han mostrat valors molt variables en funció del punt de tall utilitzat, es consideren consistentment elevades i més encara com a resultat del canvi en la definició d'un estat baix de VD (22, 34).

S'estima que aproximadament un bilió de persones a tot el món són VD deficients o insuficients, per el que cal que els professionals sanitaris prenguin consciència d'aquesta pandèmia (9, 23).

Lips i col. van fer una revisió de les dades publicades a nivell mundial sobre *l'estat de deficiència i d'insuficiència de VD* constatant que l'estat baix de VD és molt comú i sobretot en els grups de risc com són els nens petits, les embarassades, els ancians i els immigrants:

- Els valors de deficiència de 25[OH]D ($< 10 \text{ ng / ml}$), són altament prevalents a l'Índia i a la Xina, mentre que al Japó i a l'Àsia Sud-oriental l'estat de VD és millor. També és molt comú en l'Orient Mitjà i s'ha relacionat amb la forma de vestir que protegeix el cos de l'exposició solar, així com a l'Àfrica suposadament en relació al tipus de pell fosca i als hàbits culturals de romandre fora del sol. A Austràlia i Nova Zelanda *l'estat de deficiència de VD* s'ha observat en els ancians i en els immigrants procedents d'Àsia. Respecte a Europa, també s'ha detectat en nens quan la mare és VD deficient.

- En els països nòrdics, l'estat de la VD generalment és millor que a tota la Mediterrània, circumstància que bé es podria relacionar amb el tipus de pell més clara, a la cerca del sol i a un elevat consum d'oli de fetge de bacallà, mentre que al sud d'Europa la gent sol romandre fora del sol i la pell és una mica més fosca.

- A Amèrica del Nord, l'estat de VD és molt millor respecte a *l'estat de deficiència de VD* que és poc freqüent; no obstant, *la insuficiència [25[OH]D entre 10 i 20 ng / ml]* encara és comú. La millora de l'estat deficitari als Estats Units i el Canadà, podrien estar en relació amb que la llet sol estar suplementada amb aquesta vitamina i en que és relativament comú l'ús de suplementes. També en l'Amèrica Llatina l'estat de VD en general és raonable tot i que hi ha excepcions i la insuficiència encara es produeix amb força freqüència (28).

A l'Aràbia Saudita, Emirats Àrabs Units, Austràlia, Índia i Líban, entre el 30 i el 50% dels nens i adults tenen uns nivells de 25[OH]D per sota de 20 ng / ml (140-143).

En altres estudis recents de cohorts, la prevalença a nivell mundial en relació a nivells de 25[OH]D $< 30 \text{ ng / ml}$ oscil·la entre el 52% i el 77% i per nivells $< 20 \text{ ng / ml}$ la prevalença és del 18% al 36%. La variabilitat reportada s'ha relacionat en les diferències de les cohorts estudiades respecte a l'edat, el sexe, la raça, l'IMC i la ingesta de VD (15).

En una metanàlisi dels estudis de tall transversal sobre l'estat de VD d'arreu del món en subjectes sans, amb la inclusió de 394 estudis en els que es van reclutar més de 32.000 persones, es va tornar a confirmar l'existència d'un **"estat baix de VD"** generalitzat en base als nivells proposats actualment, amb una mitjana de 25[OH]D en sèrum de $21,6 \text{ ng / ml}$ (IC 95%: $20,8 - 22,8 \text{ ng / ml}$).

ml). Els nivells de VD van resultar significativament superiors en les dones respecte als homes i en els caucàsics respecte als no caucàsics. Tot i que globalment no es va trobar cap influència de la latitud en les concentracions de 25[OH]D, en les anàlisis per separat disminuïa en caucàsians, però no en els no caucàsics (130).

Les taxes de prevalença d'hipovitaminosi D oscil·len entre el 30% i el 90% en els països en desenvolupament i del 40% al 100% en els desenvolupats com els Estats Units i Europa (22, 51).

Recentment, la “*National Health and Nutrition Examination Survey*” ha reportat una disminució en la concentració mitjana de 25[OH]D respecte a les dades recopilades del 1994 al 1998 enfront les del 2000 al 2004. Així doncs, tot i la variació en la metodologia de les determinacions de laboratori de 25[OH]D, el punt de tall seleccionat o la cohort estudiada, es confirma l'estat de VD baix arreu del món (15).

A Espanya, tot i que és un país amb moltes hores de sol, la majoria dels estudis mostren una elevada prevalença d'hipovitaminosi D, si bé reflecteixen més aviat un “*estat deficitari*” en tant que utilitzen un llindar de 25[OH]D < 10 ng / ml. A més, les xifres de prevalença són variables i amb mostres poc representatives de la població general sana, donat que inclouen un nombre de participants generalment baix i amb diferents taxes d'exposició al sol, d'activitat i de dieta (44, 126, 129).

La prevalença en la població anciana institucionalitzada també és molt elevada, del 87% al 100%, com vam corroborar en un estudi realitzat en persones institucionalitzades en l'àmbit sociosanitari del nostre hospital, amb elevada comorbiditat i dèficit funcional (87%). Destaquem que la proporció de HPP secundari va resultar inferior a la obtinguda en la població estudiada del present estudi (21,8% vs 32%) (43).

Donada la importància de “*l'estat baix de VD*” a Europa, l'any 2001 es va posar en marxa ‘l'Estudi dels cinc països’ (Dinamarca, Espanya, Finlàndia, Irlanda y Polònia) per conèixer l'estat de VD en les dones adolescents i les d'edat avançada, en funció dels diferents hàbits alimentaris i conductius (exposició al sol i consum de suplementos). El grup de treball del Departament de Nutrició de la Facultat de Farmàcia de la Universitat Complutense de Madrid (UCM) va ser l'encarregat de dur a terme aquest estudi al nostre país, inclòs dins del projecte OPTIFORD (*Towards a strategy for optimal vitamin D fortification*), i finançat per la Unió Europea. La prova es va realitzar a l'estiu i les participants van portar un dosímetre UV (similar a un fermall pres a la roba) que havien de portar a diari durant 1 setmana, per tal de mesurar el nivell d'exposició solar individual; a més van emplenar un qüestionari relatiu a l'exposició solar. De forma similar al nostre estudi, l'estat d'hipovitaminosi D es va classificar com adequat per nivells de 25[OH]D > 20 ng / ml, *insuficiència* (25[OH]D < 20 ng / ml) i *deficiència* (25[OH]D < 10 ng / ml) (128).

Partint de les dades d'aquest estudi i les d'altres autors al nostre país, la prevalença per valors de 25[OH]D < 20 ng / ml oscil·la entre el 46,4% i el 85% (48, 125-129).

S'ha calculat que sobre la base d'un llindar de 25[OH]D de 20 ng / ml, el 33,9 % de la població espanyola es troba *en risc de deficiència de VD*, sense diferències significatives entre el nord i el sud, on s'han mostrat prevalences de 31,3 i 35,0%, respectivament (129).

Comparativament a les dades referides per altres autors al nostre país, la taxa de prevalença obtinguda en el nostre estudi es pot considerar de les més elevades, si bé el punt de tall utilitzat és superior. Tanmateix, si comparem els resultats per nivells de 25[OH]D < 10 ng / ml, la taxa de prevalença resulta inferior (17%), tant respecte a Espanya com a altres països (45-47, 102). Així per exemple, González i col. mostra una prevalença del 35% en una població ambulatoria de l'àrea de Barcelona de característiques similars, on destaca també que la prevalença de HPP secundari va resultar inferior a la nostra (10% vs 22%), si bé és cert que més del 50% de les persones estudiades en rang de 'normalitat' de VD també presentaven valors superiors al límit de normalitat de la PTH en el seu estudi (44).

A la província de Valladolid, amb les mateixes coordenades geogràfiques i per a una població semblant, la prevalença va ser del 31% pel mateix punt de tall (126). A Oviedo, en participants de l'estudi EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*), la prevalença de deficiència va ser del 27% (48). A Còrdova, per sota del paral·lel 40, la prevalença descrita per un punt de tall de 15 ng / ml, també va ser molt elevada, del 68 %, per una població de característiques similars (144).

Finalment, cal destacar que la elevada prevalença d'hipovitaminosi D no només s'ha observat entre les persones grans del nostre país. Estudis realitzats a Espanya en una població jove i sana de metges i estudiants de Medicina, la prevalença d'hipovitaminosi D també resulta elevada, entre el 28,6 - 51,4 % per valors de 25[OH]D < 20 ng / ml i del 32,6 - 83,6 % per valors de 25[OH]D < 30 ng / ml. A més, és destacable que un d'aquests estudis es va realitzar en el territori més meridional del país, com són les Illes Canàries, per bé que amb una prevalença més baixa respecte als altres (145).

7.3. Associació de la hipovitaminosi D amb l'exposició solar i altres factors de risc relacionats

Entre el 50% i el 90% de la VD en l'organisme prové de la seva producció a la pell, i la resta de la dieta (28). Es per això que s'ha descrit que l'estat vitamínic constitueix una mesura indirecta del grau d'exposició solar i de la ingesta d'aquesta vitamina (30-33).

Els resultats del nostre treball indiquen que les persones majors de 64 anys de la nostra comunitat referien un baix consum de nutrients essencials per al

metabolisme ossi i que en aquesta situació, l'exposició solar i el grau d'autonomia funcional serien factors importants per assolir concentracions no deficitàries de VD. En el nostre estudi, la hipovitaminosi D no es va relacionar amb els hàbits alimentaris o la calculada ingesta de VD; així mateix, la ingesta tant de Ca com de VD va resultar ser molt inferior a la recomanada.

Avui dia s'assumeix que l'elevada prevalença d'hipovitaminosi D és el resultat d'una exposició solar insuficient, degut a la manca de reconeixement de que amb moderació, l'exposició al sol constitueix la principal font d'aquesta vitamina per a la majoria dels éssers humans (120). En aquest sentit, l'anàlisi de les nostres dades va indicar un hàbit poc freqüent d'exposició solar – tot i ser la nostra una àrea amb moltes hores de sol al llarg de l'any - fins i tot durant els temps de passeig, circumstància que bé podria estar condicionada, entre altres motius, per les alertes dels efectes nocius de l'exposició solar de les campanyes de prevenció contra el càncer. Així, el 69,3 % del enquestats van referir poca o nul·la exposició al sol, de forma similar al referit en altres estudis al nostre país, en els que en general més de la meitat de la població evita el sol, fet que repercuteix de forma important en els nivells sèrics de VD. Com en altres estudis, entre la nostra població no existeix l'hàbit d'utilitzar làmpades de raigs UV-A (128).

En l'estudi SENECA (*Survey in Europe on Nutrition and the Elderly: a Concerted Action*) del 1988, realitzat per la Euronut [Acció Concertada de la UE sobre Nutrició i Salut] i en l'estudi OPTIFORD, més del 50% dels participants evitaven l'exposició al sol (102, 128).

De la mateixa manera que a l'estudi SENECA, vam observar diferències significatives entre les persones que habitualment evitaven el sol i les que referien 'estar al sol sempre que fos possible' ($p < 0,05$), o que sortien amb roba de màniga curta. En l'estudi OPTIFORD, tot i que no de forma significativa ($p = 0,22$) possiblement per diferències en les mides mostrals de les diferents categories, la concentració de 25[OH]D va ser major en les dones a les que "els agradava estar freqüentment al sol" davant les que tan sols "es posaven al sol de vegades" o "evitaven posar-se al sol", tenint aquestes dues últimes un estatus insuficient (128).

Diversos autors han trobat també una relació directa i significativa entre el nombre d'hores a l'aire lliure, una major exposició solar i els nivells de 25[OH]D en les persones grans autònomes (128, 146-148).

Tot i que sembla una paradoxa que la *deficiència de VD* es trobi de manera habitual en països amb abundant llum solar, com l'Índia o els Emirats Àrabs, bàsicament es pot explicar per la pràctica habitual d'evitar la exposició al sol, l'existència d'una escassa activitat a l'aire lliure a les àrees urbanes (17, 149), el tipus de pell fosca, la utilització de roba que limita l'exposició de la pell al sol (150), una dieta pobra en Ca amb una deficiència d'aquest nutrient (151) o la contaminació ambiental (152).

Aquest mateix fenomen es produeix al nostre país, com s'ha demostrat en alguns estudis, ja que tot i ser un país que disposa d'un gran nombre d'hores de sol durant tot l'any, presenta elevades taxes d'hipovitaminosi D, tant entre la població sana com entre els que pateixen diferents malalties (144, 153).

La producció cutània de VD s'ha relacionat amb la latitud. En general, es coneix que latituds per damunt dels 40° N causen un descens de la síntesi cutània de VD principalment a l'hivern, com a conseqüència de la inclinació dels raigs UV (28). Potser també per influència de la latitud la prevalença d'hipovitaminosi D en països assolats com el nostre (Argentina, Líban, Aràbia Saudita i Austràlia) ha contribuït a que sigui major de la que es podria haver esperat en un principi (128). S'ha constatat que les persones que viuen a prop de l'Equador, exposades a la llum solar sense protecció, habitualment tenen uns nivells alts de 25[OH]D, per sobre de 30 ng / ml (24).

Tot i aquesta suposada influència de la latitud en *l'estat baix de VD*, els resultats d'una metanàlisi de 394 estudis en més de 32.000 persones no hi van trobar cap influència. D'aquesta manera, sembla probable que la absència d'un efecte de la latitud reflecteixi estils de vida a l'interior, cobertura del cos pel tipus de vestimenta, i l'hàbit d'evitar la exposició solar. No obstant és molt probablement que constitueixi un risc per l'empitjorament de l'estat de VD de la població (15).

Alguns estudis recolzen les diferències entre individus tot i una exposició abundant al sol. S'han observat nivells baixos de 25[OH]D en persones amb alta exposició solar. Es pensa que això podria estar en relació amb la diferent capacitat de regular la producció de colecalciferol a la pell dels éssers humans. Així, tot i que les dades són limitades, s'ha suggerit una possible variació en la degradació de la VD, en relació a la capacitat de la 24-hidroxilasa interindividual, possiblement relacionada amb la raça (15).

Fins i tot una substancial exposició solar o als UV artificials, no garanteix el manteniment de nivells adequats de VD. En aquest sentit, en un estudi en majors de 18 anys de latituds baixes amb abundant exposició solar, es va trobar una variabilitat substancial en les concentracions de 25[OH]D; mentre que un 51% va presentar concentracions de 25[OH]D < 30 ng / ml sense una correlació entre la PTH i la 25[OH]D, els altres presentaven concentracions més altes, però no superiors a 60 ng / ml.

Tot i això, aquest estudi té certes limitacions perquè es tracta d'un disseny transversal i per l'auto-informe sobre l'exposició al sol. Així mateix, com només es van incloure persones molt exposades al sol, les observacions no es poden generalitzar a les persones amb menor exposició solar.

Un altre aspecte important d'aquest estudi es basa en que tot i utilitzant un punt de tall de 20 ng / ml, una minoria dels participants (10%) es mantenia en aquest estat baix de VD. Tot i que és possible que les diferències racials i / o genètiques puguin comportar diferències subjacents en l'estat de VD, els grups

racials en aquest estudi són de grandària insuficient per definir aquestes potencials diferències. Finalment, aquest estudi es va dur a terme en un període equivalent a l'hivern de hawaii en el qual es redueix la capacitat de producció cutània de VD. Malgrat això, donada la baixa latitud de Hawaii i l'exposició important als raigs UV, la producció de VD és possible durant tot l'any (120).

Un altre estudi, en 18 agricultors de Puerto Rico amb una exposició solar de 32 - 70 h / setmana, 2 individus tenien nivells de 25[OH]D < 30 ng / ml. De la mateixa manera, també s'han reportat valors baixos de 25[OH]D en alguns subjectes que utilitzaven una cabina de bronzejat almenys una vegada per semana durant 6 setmanes i entre treballadors a l'aire lliure amb un índex UV solar extrem, de 11,5.

Els resultats d'aquests i d'altres estudis que s'han realitzat en poblacions altament exposades al sol, mostren que la concentració màxima de 25[OH]D assolible per l'exposició solar és d'aproximadament 60 ng / ml o entre 81 ng / ml i 84 ng / ml com en el cas de treballadors a l'aire lliure de Nebraska (120).

Per tot això probablement existeixen possibles explicacions:

- a) Una producció cutània inadequada de VD₃ o una major destrucció de pre-VD₃ o de VD₃ a la pell; una baixa regulació de la síntesi cutània de VD per la producció de melanina induïda pel sol; anomalies en el transport de la vitamina de la pell a la circulació. Tot i que Holick i col. han documentat que la pell dels humans té una capacitat intrínseca de limitar la producció de VD i que amb l'edat existeix una reducció en la concentració cutània de 7-dehidrocolesterol i de la seva capacitat per produir VD, en un d'aquests estudis la població era predominantment jove, lo qual hauria d'haver evitat la disminució de la capacitat de síntesi de VD de la pell. En aquest sentit, és interessant destacar que animals com per exemple els llangardaixos, amb alta exposició solar, tenen una menor capacitat de producció cutània de VD que altres espècies estretament relacionades i amb una habitual exposició solar menor.
- b) Possibles diferències genètiques en la quantitat necessària de VD per mantindre una funció fisiològica òptima. És possible que aquestes diferències puguin contribuir a la manca d'una relació directa entre la PTH i la 25[OH]D de forma individual com s'observa en molts estudis i que podria emfatitzar sobre que la mesura de la PTH no sigui del tot útil clínicament com a marcador indirecte de la deficiència de la VD. S'ha informat a bastament sobre la relació entre la PTH i la 25[OH]D amb la troballa en diversos estudis d'un punt d'inflexió clar al voltant de 20 a 30 ng / ml. No obstant, alguns treballs demostren una millor absorció del Ca en nivells avui dia considerats subòptims.
- c) Una altra explicació alternativa pels valors 'baixos' d'aquesta població d'adults altament exposada al sol i la seva elevada prevalença d'estat

baix de VD, podria reflectir la variabilitat interassaigs de 25[OH]D.

Per tot l'exposat sembla probable que existeixin factors, encara no ben entesos, que puguin limitar la producció de VD cutània en resposta a la radiació solar. En qualsevol cas, és crucial que no s'accepti de forma exclusiva que el concepte de '**estat baix de VD**', esdevingui per una exposició inadequada als UV, ja que es pot produir tot i una exposició solar més que adequada i que la recomanació general envers la exposició solar a cara i mans durant 15 minuts pot no garantir la suficiència de VD (120).

En les persones amb escassa exposició solar, sobretot les persones de més edat i les persones malaltes, l'aport alimentari és clau. No obstant, un problema important és que les fonts dietètiques de VD són limitades i l'obtenció d'una quantitat suficient de la dieta sovint és un problema per moltes persones ja que els pocs aliments que la contenen no s'inclouen de forma habitual en la seva dieta (7). A més, els aliments fortificats amb VD sovint son insuficients per satisfer les necessitats d'aquesta vitamina, tant del nen com de l'adult (10).

Com s'ha demostrat abastament, en els nostres participants ni l'hàbit d'exposició al sol ni la ingesta han resultat adequats. També com en altres estudis, però no en tots, no vam trobar relació entre la ingesta de VD i els nivells sèrics de 25[OH]D. En aquest sentit són interessants els resultats de l'Enquesta Nacional Britànica sobre Dieta i Nutrició realitzada a subjectes majors de 65 anys on es va trobar que en individus no institucionalitzats s'establí una forta associació ($p < 0,0001$) entre la concentració de 25[OH]D i la ingesta de VD en els mesos menys assolellats (tardor, hivern i primavera), però no així durant l'estiu (128).

En la nostra població el consum de VD i de Ca va ser molt inferior al recomanat per la FESNAD (*Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética*), de 10 µg / dia de VD i 1.000 mg / dia de Ca, o les '*DR*' recomanades per l'IOM als EEUU i al Canadà per aquests grups d'edat, de 15 - 20 µg / dia i 1.000 - 1.200 mg / d respectivament (101-103, 124, 128).

Malgrat que s'ha comprovat que les ingestes dietètiques de Ca i VD en general són inferiors a les recomanades per la '*Food and Nutrition Board*' sorprén que en alguns estudis ni tant sols es plantegin les recomanacions d'aquests nutrients (116).

Tot i que la ingesta mitjana de VD dels nostres participants va ser molt baixa, de $3,4 \pm 2,7$ µg/día, concordant amb les troballes d'altres estudis per poblacions similars, va resultar superior a la del estudi SENECA, de $2,1 \pm 2,9$ µg / día (102). En l'estudi OPTIFORD més recent, es mostren mitjanes superiors ($4,70 \pm 4,72$ µg / día) pel que potser es podria deduir una tendència a l'augment en el consum en els darrers anys (128).

La principal font dietètica de VD en la nostra població va ser el peix blau ($2,6 \pm 2,69$) mentre que la font principal de Ca van ser els derivats làctics, com en

altres estudis (31, 33, 102, 128).

Si bé no s'ha observat en el nostre estudi, estudis recents han mostrat que l'IMC i el contingut de greix corporal son inversament proporcionals a la concentració sèrica de 25[OH]D i directament relacionats amb els nivells de PTH, probablement degut al segrest de la VD en els compartiments de la grassa corporal (7, 116). Malgrat la importància de l'IMC com a factor de risc d'hipovitaminosi D, per l'associació de l'obesitat amb el dèficit de VD, s'ha trobat que en general no s'informa d'aquest paràmetre en la literatura, tot i que és un determinant de la PTH sèrica (116).

En el nostre estudi és destacable que un lleugera pèrdua d'independència funcional, segons l'Index de Barthel, s'associés a l'estat *deficitari de VD*. D'altra banda, l'associació observada entre *l'estat de deficiència* i el tipus d'habitatge probablement estigués en relació amb aspectes sociodemogràfics o amb la dificultat d'accés a l'exterior. De fet, les persones que vivien en un pis eren de major edat i tenien un menor nivell d'estudis.

La disminució de la 25[OH]D relacionada amb l'edat i amb la davallada funcional sembla ser consistent amb les troballes d'altres autors (42, 47, 51, 129, 134-136, 154-158).

Finalment, l'exposició solar, únic factor modificable dels identificats, podria arribar a tindre un considerable impacte en la població estudiada. A modus d'exercici, i considerant la prevalença de deficiència i la odds ratio sense ajustar, es podria estimar un risc atribuïble poblacional del 49% (IC del 95%, 14,4-77,6%).

Es considera molt important que de manera repetida s'hagi constatat que les concentracions de 25[OH]D dels subjectes sans de vida independent són superiors a les dels pacients hospitalitzats o institucionalitzats, el que mostra una major dependència dels aliments amb VD en les persones grans. També un gran nombre d'estudis realitzats a nivell mundial han mostrat que les persones d'edat autònomes amb freqüència tenen concentracions sèriques de 25[OH]D baixes juntament amb nivells elevats de PTH (128).

7.4. Conseqüències de la hipovitaminosi D en aspectes de salut

Coneguda com la *'vitamina del sol'*, la VD és reconeguda no solament per la seva importància respecte a la salut òssia dels nens i dels adults, sinó també per altres beneficis com la reducció del risc de malalties cròniques.

L'estat baix de VD endèmic contribueix no sols al desenvolupament de patologies musculoesquelètiques, sinó que recentment s'han reconegut associacions amb un major risc de morbiditat no-esquelètica, essent un factor de risc independent per a la mortalitat global (7, 11).

L'estudi 'NHANES III' mostra clarament un augment de la mortalitat ajustada per totes les causes, quan els nivells de 25[OH]D cauen per sota de 30 ng / ml, especialment en les dones, i també que la major disminució del risc de mort es troba amb un nivell entre 35 – 40 ng / ml. Cal destacar que la major part dels augments de mortalitat es pot atribuir a morts per malalties cardiovasculars en aquesta població (2). En un altre estudi en més de 13.000 adults, participants al 'Third National Health and Nutrition Examination Survey' es va mostrar que el dèficit de VD era una variable predictora de mortalitat cardiovascular independent, sent aquesta relació especialment intensa quan els nivells de 25[OH]D eren inferiors a 20 ng / ml (65, 66, 159).

Alguns estudis observacionals en pacients amb insuficiència renal crònica han descrit una major progressió cap a la insuficiència renal terminal i un major risc de mortalitat (tant en dialisis com en pre-diàlisi) en els pacients amb nivells insuficients de VD (160-164). En sentit invers, altres estudis mostren una associació entre l'administració de VD i una millor supervivència (160, 163, 165-167).

La disminució de la 25[OH]D condueix a un estat d'HPP secundari persistent amb una major osteoclastogènesi i l'increment conseqüent de la resorció òssia superant la formació òssia dirigida pels osteoblastes (2).

Està clarament demostrada una associació significativa entre els nivells baixos de 25[OH]D, la DMO baixa i l'augment del risc de fractures no-vertebrals i de maluc. Els resultats de l'estudi NHANES III rebe·len que la DMO baixa del maluc està directament relacionada amb el nivells de 25[OH]D en sèrum, però no així amb el consum de Ca de la dieta, tant en homes com en dones . Dades de la "Women's Health Initiative" indiquen que per cada 10 ng / ml de descens del nivell sèric de 25[OH]D existeix una tendència a l'alça significativa en la 'odds ratio' del risc de fractura de maluc (no ajustada i ajustada) de quasi el doble si el nivell en sèrum és de deficiència (≤ 20 ng / ml).

Es conegut que petits canvis en la reserva vitamínica poden comportar pèrdues de massa òssia fàcilment evitables amb un major aport de VD que també pot corregir els valors de PTHi, fet que comportaria una millora de la densitat de l'os (168, 169).

Respecte al nostre estudi, en relació al comportament de la PTH, com les mostres de sang es van obtenir en un període en que els valors de 25[OH]D solen ser més baixos es podria haver sobreestimat el risc d'un HPP secundari associat a l'estat d'hipovitaminosi D al llarg de l'any.

Sobre la base de lo exposat, la baixa concentració mitjana obtinguda en la nostra població durant l'hivern, com en d'altres comunitats del país, posa de manifest una situació d'elevat risc d'esdeveniment de malaltia en aquests grups d'edat (34, 124). La majoria dels nostres participants presentaven concentracions de 25[OH]D entre 10 i 20 ng / ml amb el subsegüent risc en termes de morbiditat demostrat quan els valors de 25[OH]D són inferiors a 20

ng/ ml (15, 27, 30, 47, 58).

7.5. Associació entre els nivells de 25[OH]D i la tensió arterial alta en les persones grans

La HTA és considerada com la principal causa de morbimortalitat en el món i un dels factors de risc cardiovascular més prevalents. El 15% de la població mundial i el 40% de l'espanyola la pateixen. Per edats, els que més la pateixen són els majors de 65 anys, en els que la prevalença es situa en el 60%. Cal destacar que en joves i nens la prevalença de la HTA "va cada vegada més en augment" segons dades fetes públiques en el 'Día Mundial de la Hipertensió. Maig de 2011".

En el nostre estudi s'analitza la relació dels nivells de VD amb les xifres de TA en les persones grans, observant-se una relació inversa entre els nivells deficitaris de VD i les xifres més elevades de TA. Els participants de l'estudi que presentaven nivells de 25[OH]D < 25 ng / ml van mostrar xifres més elevades de TA i de PTH, mantenint-se aquesta correlació tant en el grup en tractament antihipertensiu com en el no tractat. Sobre aquestes conclusions, no obstant, no es pot extrapolar una relació causa-efecte directa per tractar-se d'un estudi transversal; tanmateix diversos arguments fan aquesta associació inversa plausible. A més, la persistència de l'associació després d'ajustar per factors de confusió en l'anàlisi multivariant reforça els resultats.

Diversos estudis transversals han mostrat també una relació inversa entre els nivells baixos de VD i una TA elevada, amb un major risc de desenvolupar HTA i amb una major incidència quan els nivells de VD són més baixos (86).

En la major base de dades disponible de Forman i col. corresponent a dos estudis prospectius de cohorts, el 'HPFS' (*Health Professionals Follow-Up Study*) i el 'NHS' (*Nurse's Health Studies*), amb un total de 117.730 pacients, seguits una mitjana de 4 anys, es va fer palesa una relació inversa significativa entre la VD i el desenvolupament de la HTA (68, 183, 184).

Entre les persones de les que es disposava de les concentracions sèriques de 25[OH]D (613 homes del 'HPFS' i 1.198 dones del 'NHS'), el risc relatiu multivariat d'incident d'hipertensió va ser de 3,18 (IC 95% 1.39-7.29) per als individus amb nivells de 25[OH]D < de 15 ng / ml, en comparació amb els que presentaven nivells de 25[OH]D ≥ de 30 ng / ml, amb una marcada diferència entre sexes (6,13 en homes i 2,67 en dones)

Malauradament només es disposava de la concentració de 25[OH]D en una minoria dels participants, per lo que els investigadors van fer una predicció – extrapolació - dels nivells de 25[OH]D a partir de dades clíniques com l'exposició al sol o la ingesta nutricional de VD, en una població de 38.388 homes del 'HPFS' (9.029 casos nous de hipertensió per damunt dels 16 anys i 77.531 dones del 'NHS' (26.525 casos nous d'hipertensió over 18 anys). El risc multivariante ajustat del incident de hipertensió va ser de 2,31 (IC 95% 02/03

a 2.63) per als homes de la 'HPFS' i de 1,57 (IC 95% 1.44-1.72) per a les dones del 'NHS', quan el decil més baix de la predicció de nivells de 25[OH]D es va comparar amb el decil més alt.

En un segon estudi prospectiu de disseny cas-control niat, que integrava 1.484 dones sanes del 'NHS', després dels ajustos per possibles factors de confusió, el risc d'incidència d'hipertensió va ser de 1,66 (IC 95% 1,11-2,48), comparant els quartils més baixos amb els quartils més alts de 25[OH]D. Una disminució de 25[OH]D de 5 ng / ml es va associar amb una odds ràtio ajustada per a l'incident d'hipertensió de 1,08 (IC 95% 01/01 a 1.15) (68, 183).

En alguns estudis també s'ha observat que els nivells baixos de 25[OH]D s'associen amb un major risc de pre-eclàmpsia en embarassades i amb taxes menors de resolució de la HTA després del by-pass gàstric en persones amb obesitat mòrbida (17).

En una mostra representativa de la població civil dels EUA no institucionalitzada, de 12.644 participants de l'estudi 'NHANES-III' (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) ajustat per origen ètnic, edat, sexe i activitat física, l'estat de VD era inversament proporcional a la TA, amb una TA 3 / 1,6 mm Hg més alta en el quintil inferior de VD respecte al quintil més alt de VD; es va demostrar que la TAS i la pressió de pols (PP = TAS - TAD) es correlacionaven inversa i significativament amb els nivells de 25[OH]D (185). Aquests resultats van ser confirmats per anàlisi de subgrups, en els quals l'augment de la TAS associada a l'edat va ser significativament menor en els individus amb nivells suficients de VD (64, 184).

D'altra banda, en 16.135 participants majors de 19 anys dels EUA, del '*Third National Health and Nutrition Examination Survey*' (NHANES, 1988-1992), es va observar que les concentracions de 25[OH]D > 32 ng / ml van disminuir en un 20% l'increment en la TAS relacionada amb l'edat, en comparació amb els que tenien nivells de 25[OH]D < 20 ng / ml (184).

En altres estudis publicats com el de Hintzpeter i col. en 4.030 participants del '*German National Interview and Examination Survey*' i el de Hyppönen en 6.810 participants del '*British Birth Cohort 1958*', així com en altres poblacions d'estudi, s'ha constatat que la prevalença de HTA s'associa amb la disminució dels nivells sèrics de 25[OH]D.

Cal destacar, no obstant, que en altres investigacions no es demostra associació entre la 25[OH]D i la TA, si bé la majoria d'aquests estudis, exceptuant el '*Longitudinal Aging Study Amsterdam*' (1.205 participants de 65 anys o més) i el basat en la població '*Ranch Bernardo Study*' (410 homes i 660 dones), disposen d'un tamany mostral considerablement menor que el dels estudis anteriors (NHANES-III, *German National Interview and Examination Survey*, '*British Birth Cohort 1958*'). A més, els investigadors del '*Longitudinal Aging Study Amsterdam*' i el '*Ranch Bernardo Study*' adverteixen que la manca d'una associació significativa entre l'estat de VD i la TA podria atribuir-se als

nivells de referència de VD relativament alts entre els seus participants (17).

L'existència d'una associació inversa entre la 25[OH]D i la TA s'ha demostrat en molts altres estudis, tot i que no tots han estat tant concloents (94, 186).

Pocs estudis prospectius han abordat la qüestió de si existeix una associació entre la 25[OH]D i els canvis en la TA o la HTA de nova aparició. En l'estudi de base poblacional 'Ely', no es va observar una correlació significativa entre el valor inicial de 25[OH]D i els canvis en la TA durant 10 anys de seguiment, tot i que hi havia una associació inversa significativa entre els nivells de 25[OH]D i els nivells de TAS i TAD a l'inici de l'estudi (17).

Així doncs, tot i que existeix una tendència cap a una associació entre els nivells baixos en sèrum de VD i alts de la TA, els informes clínics disponibles són inconsistents, mostrant correlacions positives, negatives o bé no troben correlacions independents, per lo que aquests resultats s'han d'interpretar amb cautela

7.5.1. Associació dels factors de risc d'hipovitaminosi D amb la HTA

Tot i que Espanya és un país de sol, els nostres resultats demostren una alta prevalença d'hipovitaminosi D (86%), si més no a l'hivern, en una població major 64 anys d'edat, amb un escàs hàbit d'exposició al sol. Altres estudis de mostres similars a Espanya han reportat resultats semblants (44).

Dades d'estudis epidemiològics han mostrat l'associació d'una baixa exposició de la pell a la radiació UV-B solar amb una major TA. Els resultats d'aquests estudis suggereixen que les circumstàncies associades a la disminució de la producció cutània de VD induïda pels UV-B solars, com ara la pell fosca, l'edat, la latitud o la industrialització, s'han associat amb un augment dels valors de la TA i amb una major prevalença de HTA (11, 92).

S'ha informat també sobre que la incidència d'hipertensió augmenta en latituds més altes, amb una clara variabilitat estacional de la TA, - augmentant a l'hivern i disminuint a l'estiu - (86, 92, 187). A més, en estudis d'intervenció s'ha demostrat que una exposició als raigs UV-B (front (vs) als UVA) o la ingesta de VD (front (vs) placebo) podria disminuir la TA (92).

La hipòtesi de que l'alta producció de VD induïda per UV-B s'associa amb TA baixa va ser confirmada en un estudi controlat en un grup reduït de 18 pacients voluntaris amb HTA essencial no tractada a Holanda. En aquest estudi es va concloure que l'exposició a la radiació ultraviolada a l'hivern (3 vegades per setmana) durant sis setmanes, era capaç d'augmentar els nivells sèrics de 25[OH]D i disminuir significativament la TA sistòlica en aproximadament 6 mmHg de mitjana en base a un registre de 24 hores (173).

La irradiació UV-B s'ha associat amb un augment del 162% en les

concentracions de 25[OH]D en sèrum, però en pacients hipertensos que van rebre irradiació UV-A no es va observar cap canvi significatiu en els nivells de 25[OH]D i la TA (17).

Respecte a la latitud, estudis ecològics han informat de taxes més altes de diabetis, HTA i malaltia coronària en augmentar la distància des de l'Equador, el que suggereix una possible associació de la hipovitaminosi D en les regions amb una menor exposició al sol (188). En l'estudi 'INTERSALT' de la HTA en què van participar més de 10.000 individus, d'ambdós sexes i de 32 països, entre 20 i 59 anys d'edat, es va demostrar una associació epidemiològica entre la deficiència de VD i la HTA, suggerint-se a partir de les dades d'aquest estudi que un augment de la TA és proporcional a la distància de l'equador, mentre que les variacions estacionals en la TA també s'han reportat en els climes temperats (50).

7.5.2. Mecanismes que podrien explicar una possible influència de la vitamina D sobre la modificació del risc cardiovascular

És conegut que les MCV constitueixen una epidèmia a tot el món en termes de mortalitat i que són especialment greus en els països occidentals en els que fins i tot superen al càncer en la mortalitat (189). La relació de la VD amb aquestes malalties s'ha derivat de la revisió recent de les dades epidemiològiques en les que es demostra una correlació inversa dels nivells de 25[OH]D i la MCV, tot i que la relació de causalitat no està definitivament establerta (2).

El fet que les cèl·lules endotelials i del múscul vascular lliis expressin receptors de la VD i que sintetitzin calcitriol recolza les dades experimentals que suggereixen que la VD podria tenir un paper en el control de la TA (190).

Una gran evidència demostra un efecte directe de la VD en el descens de la TA. Estudis experimentals en animals i algunes dades en els éssers humans, suggereixen que la VD i els seus metabòlits estan integralment relacionats amb la TA i el SRA, lo qual es basa en la constatació de que la 1,25[OH]₂D és un regulador endocrí negatiu del mateix (11, 61, 68, 183).

A nivell experimental s'ha demostrat que la VD pot regular l'activitat del factor natriurètic atrial (polipèptid amb un potent efecte vasodilatador, secretat per les cèl·lules del múscul cardíac en resposta a l'augment de la TA), però probablement el mecanisme considerat com el més interessant es relacioni amb els seus efectes sobre l'activitat del SRA i en l'augment de l'expressió del factor de creixement de l'endoteli vascular en alguns models experimentals (85, 86).

Els mecanismes subjacents de la regulació de la TA per la VD han estat dilucidats en ratolins "VDR i 1- α -hidroxilasa knock-out", en els que s'ha informat una estimulació del SRA amb el desenvolupament d'hipertensió i d'hipertròfia del ventricle esquerre, el que es considera una forta evidència

respecte a l'efecte directe d'aquesta vitamina en el sistema SRAA. A més, també s'ha comprovat que tots aquests canvis han estat reversibles en els ratolins suplementats amb la 1,25[OH]₂D (4, 11, 22).

Els estudis de Li i col. van ser de gran importància per demostrar que els ratolins VD deficientes (VD nul receptor) tenien la renina plasmàtica i els nivells d'angiotensina II de 2,5 vegades superiors als ratolins 'salvatges' i que desenvolupaven HTA i hipertròfia cardíaca. A més, la HTA generada de forma espontània en aquests ratolins podia revertir-se tant amb captopril com amb l'administració de 1,25[OH]₂D (79).

Experiments posteriors han revelat que la VD suprimeix directament la síntesi de renina per la reducció en la transcripció de ARNm de renina en el ronyó. A més, un recent estudi de Kong i cols. amb ratolins transgènics amb receptors de VD humans - de les cèl·lules productores de renina- van demostrar que la VD suprimeix l'expressió de la renina en un 30%. Aquesta repressió ha resultat independent del Ca i dels nivells de la PTH. Per tant, existeix un vincle molt fort entre la interacció de la VD i la supressió de l'alliberament de renina, així com l'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona amb la deficiència de VD (50).

Altres estudis de laboratori han indicat la supressió de l'expressió de renina i de la proliferació de les cèl·lules del múscul vascular llis per la 1,25[OH]₂D i també informen d'altres possibles mecanismes relacionats com la inflamació i la trombosi (68, 183, 191).

Entre els principals mecanismes proposats actualment d'interacció de la VD i el risc cardiovascular i l'HTA destaquen :

a) Els efectes de la VD sobre l'activitat del SRA (79).

b) L'augment de la PTH secundari a l'estat baix de VD, amb el risc d'incrementar el desenvolupament d'una síndrome metabòlica (HTA, obesitat, resistència a la insulina i intolerància a la glucosa) , d'una hipertròfia ventricular esquerra i d'una fibrosi cardíaca (89, 90). Com es coneix, la síndrome metabòlica és la conjunció de varies malalties o factors de risc en un mateix individu que augmenten la seva probabilitat de patir una MCV o diabetis mellitus (2). Existeix evidència sobre l'efecte de la VD en varis mecanismes relacionats amb la fisiopatologia de la diabetis tipus II com l'alteració de la funció de les cèl·lules β-pancreàtiques i la resistència a la insulina, bé directament (per activació del VDR) o indirectament (per la regulació de la homeostasi del Ca) (192).

c) La regulació de l'activitat del factor natriurètic atrial, com s'ha suggerit en estudis 'in vitro' (85).

d) L'efecte sobre l'endoteli vascular, el múscul vascular llis i/o els miocardiòcits, donat que tots ells disposen del VDR. Aquests efectes es

basen en la supressió que fa la VD, de la proliferació de les cèl·lules del múscul llis vascular (193), la millora la vasodilatació depenent de l'endoteli cel·lular (194), la inhibició de l'activitat anticoagulant (195), i de la hipertròfia de les cèl·lules miocàrdiques (196), i en la capacitat de modular l'activitat dels macròfags(197) i de la generació de citoquines (198).

e) Un possible paper causal de la VD en la patogènesi de la HTA s'ha indicat també a partir dels informes sobre que els polimorfismes de VDR s'associen amb una major TA (17). En un estudi en 590 individus sans i normotensos es va posar de manifest que un genotip denominat Bsm I del gen del VDR i la VD influeixen en la TA dels varons sans i normotensos. Contràriament, aquest efecte no es va observar en les dones, suggerint-se un possible paper dels estrògens sobre l'efecte pressor de la VD i el nomenat genotip. De fet, en animals existeix evidència de l'acció antihipertensiva i vasoprotectora del estradiol. En el sistema cardiovascular de dones joves com les d'aquest estudi, l'acció vasodilatadora i vasoprotectora dels estrògens podria predominar sobre els efectes pressors de la VD, explicant les diferències en relació al sexe masculí (190).

Hi ha evidència de que la VD inhibeix directament la proliferació de cèl·lules musculars llises vasculares mitjançant l'alteració de factor de creixement de l'endoteli vascular. Els estudis clínics han demostrat que l'augment dels nivells de 25[OH]D en pacients amb diabetis millora la dilatació vascular . Dades de la *'Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* van revelar que els augments en els nivells de 25[OH]D des del rang de 6 ng / ml a 28 ng / ml es va associar amb una reducció en la TA de gairebé 4 mm Hg, en pacients majors de 50 anys. Aquests diferents tipus de proves bàsiques i l'evidència clínica suggereixen que la VD pot estar relacionada amb la reducció de la TA a través de la millora de la distensibilitat arterial (50).

En relació als estudis que mostren relació entre l'estat de VD i la HTA existeixen alguns resultats contradictoris, possiblement perquè els efectes de la 25[OH]D en la TA no són aparents en els individus normotensos amb nivells de 25[OH]D dins del rang normal. En general, l'evidència dels efectes antihipertensius de la VD és més forta en pacients amb TA elevada i amb deficiència de VD (17).

7.5.3. Efectes de la suplementació de VD en la TA

Tot i que l'evidència acumulada afavoreix la hipòtesi que la deficiència de VD contribueix a la HTA., els efectes de l'augment dels nivells de VD en la TA han estat objecte de resultats contradictoris.

Els estudis que han abordat la relació entre la ingesta de VD i la TA han trobat que, o bé no existeix una correlació significativa, o bé que la baixa ingesta de VD s'associa amb una major TA. En tot cas, és conegut que l'alimentació té una influència menor en l'estat de VD i que per tant, les conclusions que es

poden extreure d'aquests estudis són limitades (17).

Pocs estudis d'intervenció han avaluat la relació entre la suplementació de la VD i els canvis en la TA, així que les dades disponibles probablement són insuficients per determinar amb seguretat l'efectivitat de l'administració suplementària de VD generalitzada per a la prevenció o la millora de la HTA a nivell poblacional (61, 68, 183, 199-202).

Actualment només es disposa d'un estudi primàriament dissenyat de forma adequada per avaluar l'impacte de la suplementació amb VD en la TA i correspon a un assaig aleatoritzat a doble cec de Pfeifer i cols., en una mostra de 145 dones majors de 70 anys. En aquest estudi es demostra que la combinació de 800 UI / dia de VD₃ i de 1.200 mg / dia de Ca durant 8 setmanes, disminueix de manera significativa en un 9% la TAS en les dones grans, en comparació amb l'administració de Ca sol. També es va comprovar que les dones que van rebre suplementes de VD mostraven un augment en els nivells de 25[OH]D de 10,24 ng / ml a 25,92 ng / ml (91).

Recentment, en un estudi retrospectiu de 10 anys, s'ha trobat que la ingesta de productes làctics baixos en greix i suplementes de Ca i VD s'associen individualment de forma inversa amb el risc d'hipertensió. No obstant això, els autors afirmen que aquesta associació està en relació a la dieta i que es perd en les persones que van rebre suplementes de Ca i VD (50, 61, 186).

En un petit assaig aleatoritzat, controlat amb placebo, en pacients amb DM tipus II i amb nivells inicials de 1,25[OH]₂D baixos, es va demostrar que una dosi única de 100.000 UI de VD₂ oral reduïa la TAS en una mitjana de 14 mm Hg després de 8 setmanes, amb una millora significativa de la funció endotelial, mesurada mitjançant el flux sanguini de l'avantbraç, però no es van dur a terme avaluacions de seguiment (203).

En un altre assaig randomitzat a doble cec, en dones de més de 70 anys i amb nivells de 25[OH]D < 25 ng / ml, que van ser suplementades amb Ca o Ca més VD, es va observar una reducció significativa de la TA després de 8 setmanes, en ambdós grups. Les dones amb suplementes de VD, emperò, tenien fins i tot valors més baixos de TAS, amb una mitjana d'aproximadament 7 mm Hg (91).

No obstant, altres anàlisis transversals sobre la ingesta dietètica de VD i la TA han estat controvertits (11, 199, 200).

Així, en l'estudi de Forman i cols. no es va trobar associació entre la ingesta de VD i el risc d'incident de HTA entre els participants de tres grans estudis de cohorts independents: '*Nurses Health Study I*', '*Nurses Health Study II*' and '*Health Professionals*'; sense trobar-hi associació (201). Tanmateix en altres estudis en persones grans, la suplementació tampoc va mostrar cap disminució significativa de la TA als 2 mesos de seguiment (94).

En l'estudi *WHI* de Hsia i col. (2007) en que més de 36.000 dones postmenopàusiques van ser aleatoritzades a rebre placebo o una petita dosi de VD i Ca i van ser seguides una mitjana de 7 anys, no hi va haver diferències estadísticament significatives entre els dos grups en termes d'esdeveniments cardiovasculars '*hazard ratio*' 1,04, IC 95%: 0,92-1,18). La dosi reduïda i el compliment deficient amb VD en aquest estudi podria explicar la manca d'efecte o que els efectes beneficiosos de la VD puguessin haver estat neutralitzats per l'efecte potencialment perjudicial dels suplementes de Ca; dades recents suggereixen que els suplementes de Ca poden conduir a un augment en les taxes d'infart de miocardi (86, 204).

En un altre estudi, es va observar que la suplementació amb 2.000 UI per dia de VD₃ no va millorar la fracció d'ejecció del ventricle esquerre, els nivells del pèptid natriurètic tipus-B, ni la capacitat d'exercici en pacients amb insuficiència cardíaca i disfunció sistòlica del VI, però van donar lloc a reduccions significatives en els nivells de TNF α , el que suggereix un possible efecte antiinflamatori de la VD (86).

Respecte als estudis transversals que avaluen l'associació entre els nivells de 25[OH]D i la HTA es destacable que l'avaluació de la TA gairebé sempre s'ha dut a terme sobre la base d'una sola mesura, i generalment presa en el consultori mèdic, lo qual només pot donar una estimació aproximada de la TA mitjana. Avui dia, el '*gold standard*' de la mesura de la TA és la monitorització ambulatoria de la pressió (MAP) que proporciona una millor informació sobre els nivells mitjans de TA en la vida diària, i poden utilitzar-se per obtenir informació addicional com ara les variacions diürnes de la TA. Així, la MAP o altres estimacions útils de la TA mitjana, com les mesures repetides de la TA a la consulta o al domicili, no s'han utilitzat en grans estudis clínics sobre l'estat de VD i la TA (17).

Tot i la incertesa, degut a que existeix una creixent evidència que indica l'efecte directe de la VD en les cèl·lules del múscul vascular llis, la funció endotelial i el SRA, està justificat dur a terme assaigs aleatoris de suplementació de la VD i inhibició de la renina i angiotensina en pacients amb HTA i deficiència de VD. La investigació preliminar ha demostrat una relació inversa entre TA i els nivells de VD i la suplementació sembla prometedora (50).

7.5.4. Relació dels nivells baixos de VD amb el risc d'esdeveniments cardiovasculars

Els fonaments de l'interrelació de la VD amb les MCV i la HTA ja s'han comentat en un apartat previ (8.6.2). En el nostre estudi, no es va observar associació entre la 25[OH]D i la presència d'esdeveniment isquèmic; probablement això es podria atribuir al disseny transversal i al biaix de la població estudiada. Cal tenir en compte que aquests resultats es van obtenir en un grup seleccionat de persones amb bona capacitat funcional (96% tenien un índex de Barthel > 90) i amb escassa comorbiditat.

A partir d'una revisió exhaustiva del Medline i de la Cochrane, de diferents i qualificats assaigs controlats aleatoris s'ha comprovat la correlació entre els nivells de 25[OH]D i diferents esdeveniments cardiovasculars, independentment dels efectes sobre la TA, tot i que la relació causal no ha estat definitivament establerta. Alguns d'aquests estudis, però no tots, confirmen aquesta associació després de l'ajust estadístic amb els factors de confusió com són l'obesitat, la inactivitat física, el consum de l'alcohol o el tabac; això és important per tractar-se de factors de risc cardiovasculars i alguns (obesitat i la inactivitat física) estan particularment associats a concentracions baixes de 25[OH]D (4).

En diversos estudis, com el *'The Health Professionals Follow-up Study'*, seguits durant un període de 10 anys (59), o el *'Framingham Offspring Study'* de pacients sense antecedents de MCV i dels que es disposava dels nivells sèrics de 25[OH]D, seguits durant una mitjana de 5,4 anys per als esdeveniments cardiovasculars, com l'infart de miocardi, AVC o el fracàs cardíac (59, 66). Martins et al., analitzant les dades de més de 13.000 adults del *'Third National Health and Nutrition Examination Survey'* van demostrar que el dèficit de VD era una variable predictora independent de mortalitat cardiovascular o d'accidents vasculars cerebrals, sent aquesta relació especialment intensa quan els nivells de 25[OH]D eren inferiors de 20 ng / ml i que els nivells baixos de 25[OH]D (< 15 - 20 ng / ml) s'associaven amb el desenvolupament de HTA i d'altres esdeveniments cardiovasculars, amb un major risc relatiu (64).

A més, varis estudis epidemiològics amb un seguiment durant anys, han fet palès que la hipovitaminosi D és un factor predictiu de mortalitat cardiovascular i per totes les causes, independentment dels factors de risc tradicionals. Tanmateix, s'ha de tenir en compte que en molts dels estudis, només una fracció dels pacients tenien els nivells de VD en el rang desitjable, per lo que per poder arribar a una conclusió clara sobre la relació dels nivells de VD i la mortalitat global i cardiovascular, es requereixen més investigacions (80, 189).

D'altra banda, en els pacients amb insuficiència renal crònica s'afegeix un problema més important perquè al dèficit de substrat de VD s'afegeix la deficient capacitat de conversió a la seva forma activa. Alguns estudis observacionals han descrit una major progressió cap a la insuficiència renal terminal així com un major risc de mortalitat (tant en diàlisi com en prediàlisi) en els pacients amb nivells insuficients de VD. De la mateixa manera, i en sentit invers, altres estudis han assenyalat una associació entre l'administració de VD (presumiblement com a tractament del HPP secundari) i una disminució en la mortalitat tant en pre-diàlisi (163, 164) com en diàlisi (162). En altres estudis s'ha demostrat que l'administració de calcitriol o paricalcitol (activador selectiu del receptor de la VD) és capaç de reduir la proteïnúria de manera molt significativa respecte a l'administració de placebo, suggerint un efecte directe de la VD a nivell vascular (205).

És conegut que la hipertrofia ventricular esquerra constitueix un potent predictor de mortalitat cardiovascular, i és especialment freqüent entre els

pacients amb insuficiència renal crònica. Diversos trastorns, entre els que destaquen la HTA i la sobrecàrrega de volum en serien responsables; així també l'activació dels sistemes neurohormonals, factors de creixement i citoquines condicionaran aquesta hipertròfia i la disfunció cardíaca. Entre la població en diàlisi hi ha algunes evidències de que el tractament amb la forma activa de la VD podria revertir la hipertròfia ventricular, efectes que s'han corroborat en diversos estudis experimentals (206).

En aquest sentit, els ratolins '*knockout*' per al receptor de VD presenten una clara hipertròfia cardíaca; de la mateixa manera s'ha pogut constatar que en cardiomiòcits en cultiu, l'addicció de VD al mitjà és capaç d'inhibir la seva proliferació i la hipertròfia. En resum, totes aquestes troballes suggereixen la possibilitat que la correcció del dèficit de VD podria contribuir a millorar l'estructura i la funció miocàrdica, amb el consegüent avantatge en termes de morbimortalitat (206-208).

El descobriment de l'existència d'activitat de la 1- α -hidroxilasa en la paret vascular també fa suposar que la VD pugui tenir alguna responsabilitat en el manteniment de la salut vascular, com s'ha comentat. Com es coneix, les cèl·lules inflamatòries, els limfòcits i els macròfags participen activament en el desenvolupament del procés ateroscleròtic. La VD activa té un efecte inhibitori en la producció de citoquines pro-inflamatòries, alhora que és capaç d'activar els limfòcits Th-2 i d'augmentar la producció d'IL-10 amb efectes antiinflamatoris. Aquest efecte immunomodulador pot contribuir a disminuir la formació de la placa ateroscleròtica i a millorar la seva estabilitat (209).

Altres efectes de la VD es podrien relacionar amb les seves accions a nivell de la calcificació vascular. En models animals, estudis recents suggereixen que tant el calcitriol com el paricalcitol, en les dosis capaces de corregir el HPP, tenen efectes de protecció contra la calcificació vascular, mentre que dosis superiors poden tindre l'efecte contrari (210, 211). A nivell clínic destaquen els resultats del '*Third National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004*', en els que pacients en el quartil inferior de 25[OH]D (17,8 ng / ml) tenien una prevalença 80% major de presentar malaltia vascular perifèrica respecte als pacients del quartil superior (29,2 ng / ml) (212).

Segons les investigacions actuals, la VD pot tenir un paper en la resistència de la insulina i la diabetis i indirectament sobre la MCV. En l'estudi NHANES III (64) dels que es disposava dels nivells sèrics de 25[OH]D, la prevalença ajustada de diabetis mellitus va ser significativament major en el primer que en el quart quartil dels nivells de 25[OH]D (OR = 1.98, P <0,001). Aquest estudi també va mostrar una associació significativa entre els nivells baixos de 25[OH]D i l'obesitat, la hipertensió i la hipertriglicèridèmia. D'altra banda, Pittas i cols. al 2008 van publicar els resultats d'una metanàlisi de les dades publicades al MEDLINE fins al gener de 2007 en relació als estudis observacionals amb associació de les concentracions de 25[OH]D i la diabetis tipus II i als assaigs controlats aleatoris sobre l'efecte de la suplementació de VD en relació amb l'homeòstasi de la glucosa. Aquests autors van trobar en els estudis observacionals una associació relativament constant entre les

concentracions baixes de 25[OH]D i la prevalença de diabetis tipus II o de síndrome metabòlica (192).

Cal assenyalar que els nivells baixos de 1,25[OH]₂D s'associen amb un pitjor pronòstic dels pacients amb insuficiència cardíaca o renal crònica; el problema amb la interpretació dels nivells sèrics de 1,25[OH]₂D és que els pacients amb deficiència o insuficiència de VD poden tenir concentracions de 1,25[OH]₂D ja sigui baixes, normals o elevades (213, 214).

S'ha de considerar si la deficiència de VD és una causa o un efecte de la MCV. Els grups en risc de desenvolupar esdeveniments cardiovasculars adversos inclouen els adults majors i persones amb obesitat i amb sedentarisme que tenen mals hàbits alimentaris. Aquests mateixos individus probablement tenen més risc de deficiència VD a causa del seu estil de vida sedentari que inclou l'exposició limitada al sol i mals hàbits en l'alimentació que poden resultar en la disminució de la ingesta de VD. La determinació d'un efecte causal entre la deficiència de VD i els esdeveniments cardiovasculars requerirà grans assaigs prospectius dissenyats per demostrar que la correcció de la deficiència de VD redueix els esdeveniments cardiovasculars adversos (61).

Malgrat tot, i sobre l'evidència acumulada, es podria concloure que una menor concentració de 25[OH]D o una menor ingesta de VD pot estar associada amb un major risc d'incident de HTA i a la MCV, tenint en compte que l'associació relacionada amb els resultats de la diabetis encara no és clara. Globalment, els assaigs clínics no han mostrat efectes estadísticament significatius de la suplementació de VD en els resultats cardiometabòlics. Sembla clar que les dades disponibles són insuficients per donar suport a l'argument de que els resultats cardiometabòlics poden millorar mitjançant l'augment de la ingesta de VD o de les concentracions de 25[OH]D en sèrum. Així doncs, malgrat que molts estudis demostren una associació significativa entre les concentracions de 25[OH]D i els esdeveniments cardiovasculars, no confirmen una relació causal directa per lo que cal que es duguin a terme assaigs aleatoris adequats en poblacions ben definides (per exemple, les persones amb pre-diabetes o pre-hipertensió o persones blanques vs no blanques), per avaluar el paper potencial de la VD en la prevenció primària o en el tractament.

Tot i això, la VD segueix sent un prometedora, tot i que no provat encara, element nou en la prevenció i tractament de les MCV (188).

7.6. Prevenció i tractament

Donat que una gran proporció de la població mundial es troba en estat de deficiència de VD, - 25[OH]D < de 20 ng/ml -, els experts consideren absolutament necessari millorar aquesta situació de forma activa, amb l'objectiu de evitar el risc d'emmalaltir (117), mitjançant mesures preventives com l'augment del temps d'exposició solar de la major superfície corporal possible (amb les precaucions pertinents), l'increment del consum de Ca i de VD a través de la dieta, o bé el tractament substitutiu de manera generalitzada,

almenys durant els mesos d'hivern (31).

7.6.1. Recomanacions per l'exposició solar

Les campanyes de salut amb la promoció d'una protecció solar estricta per a la prevenció del càncer de pell, han augmentat el risc d'hipovitaminosi D i les seves conseqüències per a la salut (31).

No obstant això, actualment s'està debatent sobre quina ha de ser la exposició més adequada per assolir un equilibri entre els efectes positius i negatius d'aquesta exposició (97).

Sembla clar que cal evitar l'excés dels UV del sol, particularment les cremades en els nens i l'exposició cap al migdia en algunes latituds durant l'estiu, no és menys cert que l'efecte beneficiós (protector) de la radiació solar menys intensa supera els seus efectes negatius (mutagènics) (99, 100).

Si bé la incidència de càncer de pell ha augmentat dràsticament durant les últimes dècades, també s'ha anat acceptant que les raons d'aquest desenvolupament són multifactorials i que cal tenir en compte que l'increment de la incidència de càncer cutani pot ser degut a altres factors independents de la radiació UV solar (97).

Avui dia es pot calcular la radiació solar efectiva, en una localització determinada i en un moment precís del dia, per als diferents efectes biològics.

Respecte a la quantitat d'exposició solar per a un adult, autors com Holick i col., indiquen que l'exposició de mans, braços i cara, de 2-3 vegades / setmana, a la primavera, l'estiu i la tardor o al voltant de 5 minuts /dia al migdia durant el mes de juliol per adults de pell blanca (Tipus II), en latituds com la de Boston (42° N) és més que suficient. Recomanen que tota persona que vulgui romandre exposada al sol més temps del recomanat s'ha d'aplicar un protector solar (171).

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) i la Comissió Europea indiquen que l'exposició de la cara i els braços al sol uns 15 - 30 minuts / dia, diverses vegades a la setmana, seria suficient (5). En latituds mitjanes durant l'hivern, alguns estudis mostren que una exposició corporal completa al sol durant menys d'una hora podria produir la quantitat suficient de VD contràriament al que es creia fins ara en aquestes latituds (172).

A Espanya, l'exposició solar necessària d'una persona amb una pell de tipus III és de 32 minuts en el període d'estiu i de 96 minuts en el període d'hivern (Taula 1). S'ha estimat també que el temps per l'obtenció de 1 MED en l'hora central d'un dia d'estiu (valors mitjans de juny i agost) és aproximadament de 20 minuts (83).

Actualment es reconeix que la pell de les persones grans disposa d'una capacitat adequada de produir VD₃ després d'una intensa radiació UV-B de curta durada, variable segons el tipus de pell (170).

En un assaig clínic controlat es va trobar que l'exposició a la radiació UV-B (però no amb la radiació UV-A) tres vegades per setmana, durant 6 setmanes a l'hivern, augmentava els nivells de 25[OH]D en sèrum en un 162 % i disminuïa significativament en 6.6 mm Hg, la mitjana de TA de 24 hores (173).

7.6.2. Recomanacions per la ingesta i la suplementació

Tot i que en els últims anys s'ha anat augmentant el llindar òptim de VD, les recomanacions dietètiques no han augmentat en la mateixa proporció (104).

La dosi diària recomanada per a la VD s'ha triplicat per a la majoria de la població, i també s'ha duplicat la quantitat que pot ser consumida amb seguretat pels adults, de 2.000 UI diàries fins a 4.000 UI al dia (118).

Com són molt pocs els aliments que contenen VD i la seva ingesta habitual és baixa, per assolir els nivells recomanats – entre 30 i 88 ng / ml -, sovint es requereix de la suplementació amb VD₃ (colecalfiferol) o VD₂ (ergocalciferol). Probablement sigui preferible la suplementació amb VD₂ (10, 114) si bé encara hi ha controversia envers la vida mitja i la potència d'acció d'ambdues (10, 114). Pel que fa al Ca, a partir d'assaigs clínics s'ha comprovat que tant el derivat dels productes làctics com el dels suplementos sembla igual d'eficaç (2).

En els països nòrdics d'Europa, el fet que els nivells de 25[OH]D en sèrum siguin més elevats que els dels països meridionals, sembla relacionar-se amb la dieta i la tendència a la suplementació dels aliments (3). A Espanya, malgrat el baix consum de VD, no es disposa d'una normativa de suplementació dels aliments bàsics (102, 174).

No hi ha una definició clara dels nivells de VD que s'han de considerar tòxics, però sembla que la toxicitat no es produeix fins que es superen els 88 ng / ml, - generalment entre 150 a 200 ng / ml –(9, 16, 74). Probablement això ha portat a una variabilitat en el rang de referència entre laboratoris, que alguns situen per damunt de 80 ng / ml i altres de 100 ng / ml (15, 175).

Donada la diversitat de presentacions farmacològiques i les dosis entre els diferents països és difícil recomanar un règim de tractament uniforme.

Les dosis actualment recomanades per alguns experts per aconseguir nivells 25[OH]D > 30 ng / ml, sense superar els nivells toxicitat ni presentar hipercalcèmia ni hipercalciúria, oscil·len entre les 3.800 UI / d per concentracions de 25[OH]D > 22 ng / ml i 5.000 UI / d per concentracions < 22 ng / ml (4). Altres experts, proposen dosis de 2.600 UI / D o més per als individus amb una major pigmentació de la pell o fins i tot de 4.000 - 10.000 UI

/ d (176).

Amb l'evidència disponible actualment, es creu que l'ingesta diària de 1.000-2.000 UI per dia de VD podria reduir la incidència de malalties relacionades amb la deficiència de VD a Europa, EUA i altres països i amb un risc mínim d'intoxicació. Així una metanàlisi de 5 estudis observacionals va trobar que amb dosis al voltant de 1.500 UI / d es podia reduir el risc de càncer colorectal al 50% i amb dosis de 4.000 UI / d el risc de càncer de mama. En un altre estudi de cohorts, en varons professionals de la salut als EEUU, amb dosis de 1.500 UI / d, s'obtenia una disminució de les taxes de mortalitat relativa al càncer en aproximadament el 30% (97).

No obstant, es requereixen assaigs clínics per avaluar l'efecte de la suplementació de VD en els resultats clàssics i no clàssics (51).

El risc d'intoxicació per VD constitueix una de les condicions mèdiques més rarament informades. Els informes d'hipervitaminosi D s'han produït amb una sobredosi accidental i donats els baixos nivells de VD en els aliments naturals, els excessos dietètics d'aquesta VD són poc freqüents (21, 107).

La preocupació sobre un possible risc de sobredosificació amb quantitats "elevades" de VD sembla tenir poc fonament, malgrat la existència de substancials variacions interindividuais i la manca de monitorització habitual dels nivells de 25[OH]D, si es té en compte la capacitat fisiològica de l'ésser humà per la síntesi d'aquesta vitamina. En un dia assolellat d'estiu, l'exposició total del cos al sol pot produir al voltant de 10.000 UI de VD (15).

Tot i que sembla que el marge de seguretat de la VD és molt ampli, per controlar el risc d'intoxicació, alguns autors proposen la mesura de la concentració de 25[OH]D a l'inici de la suplementació per establir una dosificació adequada, i reajustar-la en funció dels controls realitzats durant el tractament (4).

Per calcular la dosificació de VD s'utilitza una regla que sembla acceptable, tot i ser molt simple, i que es basa en que l'addició de 1.000 UI de VD diàries augmenta aproximadament en 10 ng / ml la 25[OH]D, tot i la variabilitat en les respostes individuals (19).

El límit de seguretat del Ca es considera entre 2.000 i 3.000 mg / d (177). Amb els suplementos orals no s'espera que s'assoleixin concentracions plasmàtiques superiors a 12 mg / dl, per lo que els símptomes neurològics de la hipercalcèmia greu no són massa probables (8).

Tot i l'àmplia divulgació per part dels experts sobre la necessitat d'associar VD i Ca per a un tractament cost-efectiu en la prevenció i tractament de l'osteoporosi, cal tenir en compte que els resultats són molt diferents segons les dosis de VD utilitzades i que la tendència actual és la d'anar augmentant

les dosis de VD i a reduir les de Ca (8, 178).

Una revisió sistemàtica recent d'assaigs randomitzats de quasi 64.000 participants, va demostrar que la ingesta de Ca (1.200 mg / d) o Ca + VD (800 UI / d o més) disminueix les fractures osteoporòtiques prop del 12% en homes i dones de 50 anys o més (179). No obstant, alguns estudis no troben que disminueixi el risc de fractures en els homes (180, 181).

S'ha demostrat que petits canvis en la reserva vitamínica poden produir pèrdues de massa òssia fàcilment prevenibles amb una major aportació de VD, que a més pot permetre corregir els valors de PTHi com ha estat demostrat en diversos estudis, tant en població ambulatoria com institucionalitzada (168, 169). En aquest sentit, en un estudi previ que vam dur a terme sobre una població de persones grans de l'àmbit sociosanitari del nostre hospital, es va constatar que l'administració de dues pautes diferents de calcidiol - 16.000 UI / setmana i 16.000 UI / 3 setmanes –aconseguia normalitzar les concentracions de 25[OH]D i compensar l'HPP secundari (43).

Un aspecte de cabdal importància es l'adhesió al tractament. En aquest sentit, l'administració intermitent d'altres dosis de VD i la monitorització dels nivells serics semblen estar guanyant terreny (119).

En aquest sentit s'han proposat pautes d'eficàcia demostrada com per exemple (2):

- a) 100.000 UI cada 4 mesos per via oral que han demostrat reduir significativament el nombre de fractures en les persones grans de la comunitat i ajudar a mantenir les mitjanes de concentració de 25[OH]D en un rang desitjable.
- b) 50.000 UI per setmana i durant 8 setmanes que han permès augmentar la concentració mitjana de 25[OH]D a més de 30 ng / ml. O 50.000 UI tres vegades per setmana, durant 1 mes, ha augmentat la 25[OH]D sèrica per sobre de 40 ng / ml sense efectes secundaris, en estudis en centres de llarga estada "nursing-home"
- c) 300.000 UI de VD₂ o de VD₃ anuals, per via im., s'ha demostrat que poden proporcionar l'equivalent d'una dosi oral diària de 400 UI de VD₃, i que tot i que no es considera suficient per a la prevenció de caigudes i fractures, pot ser útil per ajudar a les persones amb adherència limitada a augmentar el seu aport diari de VD. Tanmateix, en un assaig clínic recent s'han observat resultats adversos amb l'administració d'una dosi única anual de 500.000 UI (119).

Encara que amb dosis altes i en períodes curts es pot corregir de forma ràpida la "estat baix de VD", és molt probable que moltes persones requereixin una

suplementació a llarg plaç per mantenir uns nivells adequats (34).

D'altra banda, a partir dels estudis observacionals i dels assaigs controlats aleatoris, s'han dut a terme estimacions de cost-eficàcia, observant-se una reducció de 187.000 milions d'euros a Europa i entre els 40 i 56 bilions de \$ als EEUU. En aquests estudis s'han tingut en compte aspectes com l'estimació del cost de les dosis proposades, de l'administració, les despeses accessòries com l'educació o les proves complementaries envers al cost de les malalties prevenibles. Així mateix, s'ha estimat la despesa derivada de l'excés de la irradiació UV-B i les malalties relacionades, en 6-7 bilions de \$.

Les dades referides donen suport a que la millora de l'estat de VD a través de la radiació UV-B natural i artificial, la fortificació dels aliments i la suplementació podria reduir la càrrega de l'atenció sanitària tant als Estats Units, el Regne Unit, i com probablement també en altres llocs del món. Per tot l'exposat es creu necessari que es duguin a terme més assaigs controlats aleatoris (182).

8. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Els nostres treballs tenen algunes limitacions, fonamentalment per tractar-se d'un estudi transversal i que per tant no es poden derivar aspectes de causalitat, per lo que és possible que la deficiència de VD sigui només un marcador inespecífic de l'estat de salut.

Alguns punts febles del nostre estudi es podrien relacionar amb la possibilitat d'haver sobreestimat el risc d'hiperparatiroidisme secundari associat a l'estat d'hipovitaminosi D al llarg de l'any pel fet que les mostres de sang s'obtinguessin en un període en el que s'ha descrit que els valors de 25[OH]D solen ser més baixos. D'altra banda, en relació al disseny descriptiu de l'estudi, basat en enquestes sobre hàbits alimentaris i estils de vida en períodes no molt immediats, pot patir de biaixos de memòria, especialment en gent gran, així com de poca precisió en les respostes a algunes preguntes, encara que bé és cert que era la única forma viable d'aproximació a la pregunta per l'equip investigador i, per altra part, hi ha poques experiències publicades que abordin la qüestió. Aproximadament una tercera part de la població amb la qual es va establir contacte i que no complia criteris d'exclusió es va negar a participar en l'estudi; no obstant això, el percentatge d'acceptació obtingut pot considerar-se apropiat per a estudis basats en enquestes.

Per contra, una de les fortalezes es pot relacionar en que la cohort estudiada representa una selecció de la població sana major de 64 anys, ja que es van excloure els malalts crònics i els institucionalitzats. D'altra banda, les determinacions analítiques es van realitzar en un període concret de l'any, obviant per tant les complicacions d'interpretació derivades de la fluctuació estacional de la VD.

Tanmateix, els resultats d'aquest estudi es poden extrapolar a la població major de 64 anys de la nostra àrea sense factors relacionats amb el dèficit de VD i que el mètode seguit ha permès obtenir resultats concloents i de molta utilitat per a la salut pública.

9. CONCLUSIONS

9.1. Respecte a la valoració del líndar òptim de VD i la prevalença d'hipovitaminosi D

La major part dels casos amb PTH elevada es van observar per concentracions de 25[OH]D sèriques iguals o inferiors a 25 ng / ml, el que portaria a considerar que la situació desitjable podria ser la de mantenir a la nostra població amb aquets nivells o superiors, d'acord amb les recomanacions actuals, si bé aquestes estan basades en els requeriments per a mantenir una bona salut òssia, de la qual es disposa d'evidències ben consolidades, circumstància molt menys clara respecte a altres aspectes de salut.

Malgrat tractar-se d'una població ambulatoria i amb escassa comorbiditat també es confirma una elevada prevalença d'hipovitaminosi D durant els mesos d'hivern, amb una concentració mitjana molt baixa, el que sembla confirmar una situació de risc per a la salut d'aquestes persones.

Sobre la base de les dades aportades per altres autors del nostre i d'altres països, tant en gent jove com en persones grans, es posa de manifest un problema de salut pública que requereix d'actuacions immediates per minimitzar el seu impacte sociosanitari, tenint en compte la disponibilitat d'activitats preventives cost-efectives.

9.2. Respecte als possibles factors de risc relacionats amb la hipovitaminosi D

Es confirma una situació de risc per la salut en les persones grans de la nostra àrea i que la poca exposició solar està associada a una major probabilitat de dèficit de VD.

El consum de nutrients essencials per la salut òssia resulta molt inferior al recomanat per la població general i sobretot en les persones de major edad.

Tot i que sense significació estadística, el consum de VD ha resultat inferior en el grup amb deficiència en comparació al no deficitari. També en el grup amb deficiència la edat mitjana dels participants és discretament superior com ja s'ha descrit per altres autors.

Les úniques variables associades de forma independent i significativa amb la situació de deficiència van ser un índex de Barthel igual o inferior a 90, l'exposició solar escassa i viure en un pis.

Tot i disposar d'un elevat nombre d'hores de sol en la nostra àrea, entre les persones grans no existeix l'hàbit d'exposició solar, ni durant el temps de les

passejades, per lo que potser caldria plantejar-se mesures preventives i més si es té en compte la dificultat d'incidir en els hàbits de vida.

Malgrat la evidència derivada d'altres estudis que demostren l'hàbit escàs d'exposició solar entre les persones grans i la baixa ingesta dels pocs aliments que contenen VD, al nostre país no es disposa d'una normativa per la suplementació dels aliments bàsics.

9.3. Respecte a la relació de la VD amb la TA

Hem trobat que els nivells en sèrum de 25[OH]D es correlacionen inversament amb la TA en la població de persones grans de la nostra àrea de referència, per lo que encara reforça més la necessitat de prendre mesures preventives, tant per protegir el sistema musculoesquelètic com també pels possibles efectes beneficiosos sobre la regulació cardiovascular i de la TA.

Malgrat el gran nombre de publicacions en relació a aquest tema i els avenços en els coneixements que es van produint encara existeixen moltes llacunes per que són necessaris futurs estudis prospectius amb sèries àmplies, utilitzant els criteris clínics de prevenció i de riscos.

Considerem d'interès donar a conèixer als professionals sanitaris i a la població aquestes dades per ajudar en la presa de consciència enfront d'aquesta situació.

Els resultats dels nostres estudis ens ha permès: a) Contrastar resultats; b) Augmentar la sensibilitat dels professionals sanitaris participants; c) Valorar la possibilitat de començar a instaurar mesures de prevenció i control.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Catálogo de Medicamentos. Colección Consejo Plus. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2009.
2. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):471-8.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):4-8.
4. Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. [Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2008;69(6):501-10.
5. Quinn C. Vitamin D: the sunshine vitamin. *Br J Nurs.* 2010;19(18):1160-3.
6. Trivalle C, Sebag-Lanoë R, Guillemant S. [Prevention and treatment of vitamin D deficiency in aged patients: a proven efficacy]. *Rev Med Interne.* 1999;20(9):755-8.
7. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73.
8. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24(12):1017-29.
9. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S182-94.
10. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S.
11. Mertens PR, Müller R. Vitamin D and cardiovascular risk. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(1):165-71.
12. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr.* 2011;14(5):938-9.
13. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ.* 2010;340:b5664.
14. Hawkins F. Enfermedades de las glándulas paratiroides. Homeostasis del calcio y del fósforo. Vitamina D. En: Farreras-Rozman. *Medicina Interna.* Duodécima edición. Barcelona: Ediciones Doyma; 2009. p. 2005.

15. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):287-301, table of contents.
16. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8.
17. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(10):621-30.
18. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J.* 1988;2(3):224-36.
19. Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G. 25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: a review for clinicians. *J Clin Densitom.* 2009;12(4):417-27.
20. Serrano S, Mariñoso ML. Bases histológicas de la histomorfometría ósea. En: *Patología ósea metabólica.* Barcelona: Sandoz S.A.E.; 1990. p. 56.
21. Bonjour JP, Guéguen L, Palacios C, Shearer MJ, Weaver CM. Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement. *Br J Nutr.* 2009;101(11):1581-96.
22. Barnard K, Colón-Emeric C. Extraskelatal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(1):4-33.
23. Holick MF. Vitamin d: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):4-18.
24. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
25. Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev.* 2010;15(3):199-222.
26. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992;93(1):69-77.
27. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(3):265-81.
28. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):297-300.

29. Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta*. 2010;411(23-24):1976-82.
30. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res*. 2003;164:3-28.
31. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):362-71.
32. Liu BA, Gordon M, Labranche JM, Murray TM, Vieth R, Shear NH. Seasonal prevalence of vitamin D deficiency in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(5):598-603.
33. Rodríguez Espinosa J. [Hypovitaminosis D in the elderly]. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(14):539-40.
34. Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6(3):95-9.
35. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
36. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1637-42.
37. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338(12):777-83.
38. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(2):187-91.
39. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int Suppl*. 2003(85):S44-8.
40. Goldblatt H, Soames KM. A Study of Rats on a Normal Diet Irradiated daily by the Mercury Vapour Quartz Lamp or kept in Darkness. *Biochem J*. 1923;17(2):294-7.
41. Windaus A, Schenck F, Von Werder F. About the antirachitic irradiation product of 7-dehydrocholesterol. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1936;241:100-3.

42. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998;351(9105):805-6.
43. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. [Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents: influence of a substitutive treatment]. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(16):611-4.
44. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. [Hypovitaminosis D: its high prevalence in elderly outpatients in Barcelona. Associated factors]. *Med Clin (Barc)*. 1999;113(17):641-5.
45. Martínez ME, del Campo MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, Medina S, García Cimbreló E, et al. [Vitamin D levels in patients with hip fracture in Madrid]. *Med Clin (Barc)*. 1996;106(2):41-4.
46. van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346(8969):207-10.
47. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):439-43.
48. Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Rodríguez García M, Fernández Martín JL, Cannata Andía JB. [Review of the concept of vitamin D "sufficiency and insufficiency"]. *Nefrologia*. 2003;23 Suppl 2:73-7.
49. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):547-59.
50. Boldo A, Campbell P, Luthra P, White WB. Should the concentration of vitamin D be measured in all patients with hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(3):149-52.
51. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(10):550-61.
52. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997;337(10):670-6.
53. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7387):469.

54. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol*. 1996;143(9):907-17.
55. Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer*. 2002;94(1):272-81.
56. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-5.
57. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 2006;96(2):252-61.
58. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89(5):552-72.
59. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(7):451-9.
60. Moan J, Porojnicu AC, Røsbjerg TE, Dahlback A, Juzeniene A, Tretli S, et al. Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway. *J Photochem Photobiol B*. 2005;78(3):189-93.
61. McConnell JP, Foley KF, Vargas GM. Hypovitaminosis D: a new risk marker for cardiovascular disease. *Clin Lab Sci*. 2009;22(4):240-6.
62. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820-5.
63. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Age but not gender modulates the relationship between PTH and vitamin D. *Bone*. 2010;47(2):408-12.
64. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159-65.
65. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1340-9.
66. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.

67. Gozdzik A, Barta JL, Wu H, Wagner D, Cole DE, Vieth R, et al. Low wintertime vitamin D levels in a sample of healthy young adults of diverse ancestry living in the Toronto area: associations with vitamin D intake and skin pigmentation. *BMC Public Health*. 2008;8:336.
68. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063-9.
69. Bischoff-Ferrari H. Health effects of vitamin D. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):23-30.
70. Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Jpn*. 1979;26(Suppl):65-72.
71. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):315-22.
72. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002;13(3):187-94.
73. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(6):419-24.
74. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*. 2004;116(9):634-9.
75. Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, Dube B. Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia. *Acta Neurol Scand*. 1975;51(1):37-58.
76. Ronin DI, Wu YC, Sahgal V, MacLean IC. Intractable muscle pain syndrome, osteomalacia, and axonopathy in long-term use of phenytoin. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991;72(10):755-8.
77. Mallette LE, Patten BM, Engel WK. Neuromuscular disease in secondary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1975;82(4):474-83.
78. Wang Y, Becklund BR, DeLuca HF. Identification of a highly specific and versatile vitamin D receptor antibody. *Arch Biochem Biophys*. 2010;494(2):166-77.
79. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229-38.

80. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1515-22.
81. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(4):531-5.
82. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):365-79, table of contents.
83. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E. [Vitamin D: evidence and controversies]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(8):572-88.
84. Grant WB, Goldstein M, Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(12):1395-6; discussion 7.
85. Chen S, Ni XP, Humphreys MH, Gardner DG. 1,25 dihydroxyvitamin d amplifies type a natriuretic peptide receptor expression and activity in target cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):329-39.
86. Nadir MA, Szwejkowski BR, Witham MD. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(4):e5-12.
87. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol*. 2009;200(2):207-21.
88. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011;57(1):63-9.
89. Amann K, Törnig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(11):2043-8.
90. Reis JP, von Mühlen D, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1549-55.
91. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1633-7.

92. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997;30(2 Pt 1):150-6.
93. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):327-31.
94. Pan WH, Wang CY, Li LA, Kao LS, Yeh SH. No significant effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and calcium metabolism in elderly Chinese. *Chin J Physiol*. 1993;36(2):85-94.
95. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008;51(8):1391-8.
96. Carbone LD, Rosenberg EW, Tolley EA, Holick MF, Hughes TA, Watsky MA, et al. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metabolism*. 2008;57(6):741-8.
97. Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:54-60.
98. Fioletov VE, McArthur LJ, Mathews TW, Marrett L. On the relationship between erythemal and vitamin D action spectrum weighted ultraviolet radiation. *J Photochem Photobiol B*. 2009;95(1):9-16.
99. Grant WB, Moan J, Reichrath J. Comment on "the effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change" by M. Norval, A. P. Cullen, F. R. de Gruijl, J. Longstreth, Y. Takizawa, R. M. Lucas, F. P. Noonan and J. C. van der Leun, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2007, 6, 232. *Photochem Photobiol Sci*. 2007;6(8):912-5; discussion 6-8.
100. Grant WB. Solar ultraviolet irradiance and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:16-30.
101. Varela-Moreiras G, Avila JM, Cuadrado C, del Pozo S, Ruiz E, Moreiras O. Evaluation of food consumption and dietary patterns in Spain by the Food Consumption Survey: updated information. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64 Suppl 3:S37-43.
102. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras V. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Int J Vitam Nutr Res*. 1992;62(4):303-7.
103. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(4):524-7.

104. del Campo MT, Aguado P. [Vitamin D: looking for optimum level]. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(17):651-2.
105. Cuervo M, Corbalán M, Baladía E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C, et al. [Comparison of dietary reference intakes (DRI) between different countries of the European Union, The United States and the World Health Organization]. *Nutr Hosp*. 2009;24(4):384-414.
106. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2010;9(11):709-15.
107. Holick MF. The D-lemma: to screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clin Chem*. 2010;56(5):729-31.
108. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
109. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
110. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
111. SU.VI.MAX. Portions Alimentaires. Manuel photos pour l'estimation des quantités. (SU.VI.MAX 1994). Paris: Polytechnica Editions; 1994.
112. Centre d'Ensenyament de Nutrició i Dietètica. Tablas de composición de alimentos CESNID. Barcelona: Publicaciones de la Universidad de Barcelona; 2002.
113. Rude RK. Hypocalcemia and hypoparathyroidism. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1997;6:546-51.
114. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):713-6.
115. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):204-5.
116. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(3):602-9.

117. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):4-6.
118. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):681-91.
119. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):401-7.
120. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2130-5.
121. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(1):37-43.
122. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:55-71.
123. Rejnmark L, Lauridsen AL, Brot C, Vestergaard P, Heickendorff L, Nexø E, et al. Vitamin D and its binding protein Gc: long-term variability in peri- and postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(3):227-38.
124. del Campo MT, Aguado P, Martínez ME. [Vitamin D and bone health: is there a need to review supplementation in osteoporosis risk population?]. *Med Clin (Barc).* 2005;125(20):788-93.
125. Vaquero MP, Sánchez-Muniz FJ, Carbajal A, García-Linares MC, García-Fernández MC, García-Arias MT. Mineral and vitamin status in elderly persons from Northwest Spain consuming an Atlantic variant of the Mediterranean diet. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(3):125-33.
126. Niño Martín V, Pérez Castrillon J. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas.* 2008;17:1-4.
127. Pérez-Llamas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area. *Nutrition.* 2008;24(5):414-20.
128. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Quintanilla Murillas L, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O. [The contribution of diet and sun exposure to the nutritional status of vitamin D in elderly Spanish women: the five countries study (OPTIFORD Project)]. *Nutr Hosp.* 2008;23(6):567-76.

129. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(3):321-8.
130. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009;20(1):133-40.
131. McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowney FP. Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(1):101-9.
132. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1522-7.
133. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999;281(16):1505-11.
134. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):185-91.
135. von Mühlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1721-6.
136. Christensen MH, Lien EA, Hustad S, Almås B. Seasonal and age-related differences in serum 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients from Western Norway. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70(4):281-6.
137. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Eisman JA, Nguyen TV. Vitamin D status and parathyroid hormone in a urban population in Vietnam. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):241-8.
138. Adami S, Bertoldo F, Braga V, Fracassi E, Gatti D, Gandolini G, et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone.* 2009;45(3):423-6.
139. Gröber U. [Vitamin D--an old vitamin in a new perspective]. *Med Monatsschr Pharm.* 2010;33(10):376-83.
140. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab.* 1984;28(3):181-5.

141. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*. 2001;107(4):E53.
142. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):477-82.
143. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust*. 2001;174(3):150-1.
144. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing*. 1989;18(6):392-7.
145. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco MeV, et al. [High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain)]. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(6):267-73.
146. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras G, B R-R. Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SÉNECA. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1993;28 (4):209-29.
147. 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. *Osteoporos Int*. 1999;9(3):226-9.
148. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJ, Rubertus F, van der Vijgh WJ, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(6):1005-10.
149. Goswami R, Gupta N, Goswami D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):472-5.
150. Balasubramanian K, Rajeswari J, Gulab, Govil YC, Agarwal AK, Kumar A, et al. Varying role of vitamin D deficiency in the etiology of rickets in young children vs. adolescents in northern India. *J Trop Pediatr*. 2003;49(4):201-6.
151. Clements MR, Johnson L, Fraser DR. A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature*. 1987;325(6099):62-5.
152. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyeel JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child*. 2002;87(2):111-3.

153. Aguado P, del Campo MT, Garcés MV, González-Casaús ML, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2000;11(9):739-44.
154. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, Rosenberg IH, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(4):929-36.
155. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001;16(8):1408-15.
156. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4125-30.
157. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112(8):659-62.
158. Larrosa M, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Ramón J, et al. [Vitamin D deficiency and related factors in patients with osteoporotic hip fracture]. *Med Clin (Barc).* 2008;130(1):6-9.
159. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1629-37.
160. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003;349(5):446-56.
161. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70(4):771-80.
162. Wolf M, Betancourt J, Chang Y, Shah A, Teng M, Tamez H, et al. Impact of activated vitamin D and race on survival among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(7):1379-88.
163. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):397-403.
164. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1613-9.

165. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006;70(10):1858-65.
166. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72(8):1004-13.
167. Chonchol M, Cigolini M, Targher G. Association between 25-hydroxyvitamin D deficiency and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with mild kidney dysfunction. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):269-74.
168. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *BMJ.* 1992;305(6848):273-7.
169. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1991;115(7):505-12.
170. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res.* 1998;13(8):1238-42.
171. Holick MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet.* 2001;357(9249):4-6.
172. Andrady A, Aucamp PJ, Bais AF, Ballaré CL, Björn LO, Bornman JF, et al. Environmental effects of ozone depletion and its interactions with climate change: progress report, 2009. *Photochem Photobiol Sci.* 2010;9(3):275-94.
173. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352(9129):709-10.
174. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana.2002-2003. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2003. p. 30-4.
175. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(3):752-8.
176. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):842-56.
177. Miller PD. Vitamin D, calcium, and cardiovascular mortality: a perspective from a plenary lecture given at the annual meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17(5):798-806.

178. Finkelstein JS. Calcium plus vitamin D for postmenopausal women--bone appetit? *N Engl J Med.* 2006;354(7):750-2.
179. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9588):657-66.
180. Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism. Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med.* 1986;80(3):393-7.
181. Rapado A, Yagüe M, Díaz Curiel M, Peramo B, Velazco C. [Osteoporosis in men]. *Med Clin (Barc).* 1990;95(10):389-93.
182. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol.* 2009;99(2-3):104-13.
183. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension.* 2010;56(5):774-9.
184. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PW, Tangpricha V. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):136-41.
185. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):713-9.
186. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension.* 2008;51(4):1073-9.
187. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens.* 1993;11(11):1267-74.
188. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):307-14.
189. Sood A, Arora R. Vitamin D deficiency and its correlations with increased cardiovascular incidences. *Am J Ther.* 2010;17(4):e105-9.
190. Muray S, Parisi E, Cardús A, Craver L, Marco MP, Fernández E. [Influence of

the vitamin D receptor gene polymorphism and 25-hydroxyvitamin D on arterial pressure in health individuals]. *Nefrologia*. 2003;23 Suppl 2:32-6.

191. Mitsuhashi T, Morris RC, Ives HE. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1991;87(6):1889-95.

192. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017-29.

193. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 2):954-9.

194. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):897-901.

195. Ohsawa M, Mizunuma H, Kagami I, Miyamoto S, Kanuma T, Ibuki Y. Effect of 1,25(OH)₂D₃ on expression of estrogen receptor- α mRNA on rat osteosarcoma cell line (ROS 17/2.8). *Life Sci*. 2000;66(25):2465-72.

196. Simpson RU, Hershey SH, Nibelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):521-4.

197. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006;36(2):361-70.

198. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):754-9.

199. Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. The association of intakes of vitamin D and calcium with blood pressure among women. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(1):135-42.

200. Jorde R, Bonna KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso Study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1530-5.

201. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension*. 2005;46(4):676-82.

202. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med*. 2000;247(2):260-8.

203. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008;25(3):320-5.
204. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336(7638):262-6.
205. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(6):2823-8.
206. Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Choi EJ, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2006;102(1):c21-9.
207. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1):73-81.
208. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1174-80.
209. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(1-2):93-101.
210. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8):1509-19.
211. Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1542-7.
212. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1179-85.
213. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, Götting C, Kuhn J, Koertke H, et al. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem.* 2009;55(6):1163-70.
214. Vervloet MG, Twisk JW. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: a commentary on the robustness of current data. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):703-6.

12. ANNEXES

ANNEX I.

ESTUDI D'AVIS: ESTUDI DE PREVALENÇA D'HIPOVITAMINOSI D EN LA POBLACIÓ MÉS GRAN DE 64 ANYS AL VALLÈS OCCIDENTAL

Jo,

(Nom/cognoms)

.....
.....

He llegit el full de informació que se m'ha entregat.

He pogut preguntar sobre les característiques i l'objectiu de l'estudi.

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb (nom de l'investigador)

Comprenc que la meva participació és voluntària i que em puc retirar de l'estudi quan vulgui, sense haver de donar cap explicació i sense que això repercuteixi en la meva assistència mèdica.

Dono lliurement la meva conformitat per participar en aquest estudi.

Data

Signatura del participant

CONSENTIMENT INFORMAT: FULL INFORMATIU

ESTUDI “D’AVIS”: ESTUDI DE PREVALENÇA D’HIPOVITAMINOSI D EN LA POBLACIÓ MÉS GRAN DE 64 ANYS DEL VALLÈS OCCIDENTAL.

L'objectiu seria estudiar els nivells de vitamina D en les persones més grans de 64 anys a la nostra àrea sanitària, al Vallès Occidental. Aquesta vitamina està relacionada amb l'absorció del calci i l'estructura òssia. El seu dèficit pot afavorir de manera important les fractures. El tractament preventiu d'aquesta carència podria disminuir les complicacions que en les persones grans això comporta.

La seva col·laboració en l'estudi consistirà en una entrevista personal on se li passarà una enquesta sobre la seva història clínica, els hàbits alimentaris referents a aquesta vitamina, els seus costums referents a la insolació solar i una extracció de sang per analítica de determinació de nivells de vitamina D. Les molèsties que li pot ocasionar l'extracció són les mateixes que qualsevol anàlisi de rutina i es destaca únicament un hematoma a l'avantbraç. Tant l'entrevista com l'extracció es faran al seu ambulatori de referència o al seu domicili si no es pot desplaçar.

La informació obtinguda és completament confidencial i s'usarà únicament per els objectius científics d'aquest treball.

La seva col·laboració és voluntària i es podrà retirar en qualsevol moment, sense donar cap explicació i sense que això afecti en absolut la seva assistència mèdica.

Si té algun dubte o precisa més informació per decidir la seva col·laboració en aquesta recerca, no dubti en posar-se en contacte amb nosaltres: Dra. Montse Vaqueiro
Telf. 93 723 10 10

Atentament:

L'equip investigador

ANNEX II. QÜESTIONARI DE RECOLLIDA DADES

ESTUDI SOBRE LA PREVALENÇA D'HIPOVITAMINOSI D EN LA POBLACIÓ MAJOR DE 64 ANYS DEL VALLÉS OCCIDENTAL

- a. Encara que es compleixi algun criteri d'exclusió o l'usuari es negui a participar, cal intentar complimentar tots els apartats fins a fractures, inclusiu
- b. Cal que la persona a estudiar porti els fàrmacs que prèn i els informes mèdics de que disposi
- c. Davant qualsevol dubte consultar a Coordinador/a del centre o Dra. Vaqueiro (93 723 1010) (extensió 25151) o (619178956)

Etiqueta

1. Núm. Cas:
2. Data enquesta: __/__/____
3. Data naixement: __/__/____
4. Sexe (H o D):
5. Talla (cm):.....
6. Pes (Kg):.....
7. ABS:.....
8. Infermer/a:.....
9. Professió habitual del pacient:.....
10. Anys de residència en l'Àrea d'estudi:.....
11. Procedència geogràfica (província d'Espanya o país si estranger).....
12. Nivell cultural:
 1. Sense estudis
 2. Estudis bàsics o primaris
 3. Estudis mitjans/superiors
13. Habitatge:
 1. Pis
 2. Casa
 3. Residència
 4. Altres.....
14. Convivència:
 1. Sol
 2. Parella
 3. Fills
 4. Rotació familiar
 5. Altres.....

15. Barthel:.....

ANTECEDENTS PATOLÒGICS (CRITERIS D'EXCLUSIÓ)

1. Insuficiència renal crònica SI NO
(Creatinina $\geq 1,4$) (fòrmula Cockcroft-Gault)

{últims valors: Urea= (mg/ml) Creatinina= (mg/ml)}

2. Pancreatitis crònica SI NO
3. Gastrectomia Billroth II SI NO
4. Malalties hepato-biliars¹ SI NO
5. Malabsorció intestinal² SI NO
6. Neoplàssia³ SI NO
7. Litiasi renal⁴ SI NO
8. Nefropaties intersticials⁵ SI NO
9. Hipotiroidisme SI NO
10. Hipertiroidisme SI NO
11. Hiperparatiroidisme primari SI NO
12. Mal. Paget òssia SI NO
13. Sarcoidosi SI NO
14. Enolisme crònic ($>40\text{gr}/\text{dia}$)⁶ SI NO

15. Tabaquisme⁷ SI _____cig/dia NO

16. Hipomagnessèmia SI NO

(aquests dos últims no són criteris d'exclusió)

Comentaris: (Assenyalar les malalties conegudes, que constin a la història del pacient o als informes)

¹ Malalties hepatobiliars: cirrosi hepàtica Child b i Child c, CBP (cirrosi biliar primària), neoplàssia.

² Malabsorció intestinal: enteropatia per gluten (malaltia celiaca), escleroderma, enteritis regional (malaltia de Chron), diverticles ieiunals múltiples, by-pass budell prim per tractament d'obesitat.

³ Litiasi renal no ùrica, amb història de còlics nefrítics en els últims 10 anys.

⁴ Altres nefropaties com la diabètica, glomerulonefritis, etc no són criteris d'exclusió si tenen la funció renal normal.

⁵ Ingesta enol (gr/dia) en els darrers 10 anys.

(cc alcohol x graus) x 0,8 = gr d'alcohol

⁷ Consum de tabac habitual en els darrers 10 anys. Anotar quantitat cigarrets per dia.

VALORACIÓ FÀRMACS (Nom fàrmac, dosi, via d'adm. i temps en tractament)

- | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------|----|--------------------------|--------------------------|----|----|
| 1. Suplements de calci | <input type="checkbox"/> | SI | NO | <input type="checkbox"/> | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> | | |
| 2. Suplements de vitamina D | | SI | NO | | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| 3. Suplements calci + vit.D | | SI | NO | <input type="checkbox"/> | | |
| | | | | | | |
| 4. Estrògens | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | | SI | NO |
| | | | | | | |
| 5. Laxants | <input type="checkbox"/> | SI | NO | <input type="checkbox"/> | | |
| | | | | | | |
| 6. Antiàcids ¹ | <input type="checkbox"/> | SI | NO | <input type="checkbox"/> | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | <input type="checkbox"/> | | |
| 7. Anticonvulsionants ² | | SI | NO | | | |
| | | | | | | |
| 8. Corticoides | <input type="checkbox"/> | SI | NO | <input type="checkbox"/> | | |
| | | | | | | |
| 9. Fenilbutazona ³ | <input type="checkbox"/> | SI | NO | <input type="checkbox"/> | | |
| | | | | | | |
| 10. Colestiramina | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | | SI | NO |
| | | | | | | |
| 11. Colestipol | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | | SI | NO |
| | | | | | | |
| BIFOSFONATS⁴ | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | | SI | NO |
| | | | | | | |

Comentaris:

¹ Els únics antiàcids que interaccionen amb la vitamina D són els que contenen hidròxid d'al.lumini.

² Anticonvulsivants: fenitoïna, fenobarbital.

³ S'utilitza en el tractament de l'espondilitis anquilopoiètica i artritis reumatoide (Butazolidina)

⁴ Alendronat (Fosamax), risedronat (Actonel), etidronat (Difosfen, Osteum). **ELS BIFOSFONATS NO SÓN CRITERIS D'EXCLUSIÓ.**

ALTRES DIAGNÒSTICS (RECOLLIR-LOS TOTS) :

FRACTURES (A PARTIR DELS 50 ANYS) :

EXPOSICIÓ SOLAR

a) Freqüència exposició solar durant l'estiu del 2002 fins al darrer mes (amb clara intenció de prendre el sol):

1. Mai pren el sol
2. Només pren el sol a l'estiu
3. Pren el sol esporàdicament (<1 vegada per setmana)
4. Pren el sol ocasionalment (1-3 vegades per setmana)
5. Pren el sol sovint (>3 vegades per setmana)

b) Zona corporal exposada al sol

1. Tot el cos
2. Cames i braços
3. Només braços
4. Només cames
5. Cap i cara
6. Altres: _____

c) Sortides a passejar:

1. Mai
2. Surt <1 vegada per setmana
3. Surt entre 1-3 vegades per setmana
4. Surt >3 vegades per setmana
5. Altres: _____

d) Característiques dels passejos:

1. Generalment passeja per llocs assoleiats
2. Generalment va per l'ombra
3. Altres: _____

e) Temps que solen durar els passejos (minuts): _____

f) Utilitza habitualment protectors pel sol (barret, cremes solars..) SI NO

g) Exposició a radiacions UVA en els darrers mesos.

8. K:.....
9. Mg:.....
10. Urea:.....
11. Creatinina:.....
12. FA:.....
13. GGT:.....
14. ALT:.....
15. 25 (OH)D3:.....
16. PTHi:.....
17. Glucosa:
18. Albúmina sèrica:
19. Clearance creatinina¹:.....
20. Correcció calcèmia total²:

¹Calcular-ho amb la següent fórmula:

$$\text{Cl. creat} = \frac{(140 - \text{edat}) \times \text{pès (Kg)}}{72 \times \text{creatinina}} \quad (\text{el resultat multiplicat per } 0,85 \text{ si son dones})$$

$$\text{IFG Estimada} = 186 \times \text{Creatinina en plasma}^{-1.154} \times \text{Edat}^{-0.203} \times 1.21 \text{ si és afroamericà} \times 0.742 \text{ si és dona}$$

$$\text{Correcció calcèmia: calci total} + (4 - \text{albuminèmia total}) \times 0,8$$

ANNEX III. INDEX DE BARTHEL

ALIMENTACIÓ	Independent	10
	Amb ajuda	5
	Impossible	0
HIGIENE PERSONAL	Es renta i pentina sol	5
	Impossible	0
VESTIR-SE	Independent	10
	Ajuda moderada	5
	Impossible	0
BUFETA	Controlat	10
	Problemes ocasionals	5
	Problemes habituals	0
DEPOSICIONS	Controlat	10
	Problemes ocasionals	5
	Problemes habituals	0
UTILITZACIÓ WC	Independent	10
	Ajuda parcial	5
	Totalment depenent	0
TRASLLAT LLIT-CADIRA	Independent	15
	Vigilant-lo	10
	S'ha d'instal.lar	5
	No pot sentar-se	0
DEAMBULACIÓ	Independent 50 mts	15
	Ajuda per 50 mts	10
	Cadira de rodes	5
	Impossible	0
ESCALES	Independent	10
	Amb ajuda o vigilant-lo	5
	Impossible	0
BANYAR-SE	Independent	5
	Amb ajuda o vigilant-lo/	
	Totalment depenent	0
TOTAL		

ANNEX IV.

QÜESTIONARI ESPECÍFIC REFERENT A LA HIPERTENSÍO ARTERIAL

1.- Es coneix hipertensió arterial? SI NO

2.- Reb tractament per la hipertensió? SI NO

3.- Fàrmacs utilitzats:

Principi actiu	Dosi

4.- TA controlada (<140/90): SI NO

5.- TA previa (darrers 12 mesos):

Data						
TAS						
TAD						

6.- TA actual: TAS TAD

12. PUBLICACIONES

Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años

Montserrat Vaqueiro^{a,b}, Maria Lluïsa Baré^b, Esperança Anton^a, Eulàlia Andreu^a y Carmen Gimeno^c, en nombre del grupo del estudio D'AVIS*

^aAlbada, Centro Sociosanitario. Corporació Sanitària Parc Taulí-Institut Universitari UAB, Sabadell, Barcelona. España.

^bDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España.

^cLaboratorio. Consorci Hospitalari de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.



FUNDAMENTO Y OBJETIVO: El mejor indicador del estado de la vitamina D es la determinación en suero del 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D₃], aunque cuáles son los valores normales es objeto de controversia. El objetivo del estudio ha sido conocer el umbral de 25(OH)D₃ a partir del cual se produce la mayoría de los incrementos de los valores de parathormona intacta (PTH_i) y describir la prevalencia de hipovitaminosis D en la población estudiada.

PACIENTES Y MÉTODO: Se ha realizado un estudio transversal de ámbito poblacional en personas mayores de 64 años procedentes de las áreas básicas de salud del área de referencia de un hospital.

RESULTADOS: Se evaluó a 239 personas, con una edad media (desviación estándar) de 72 (5,4) años. Los valores medios de 25(OH)D₃ y de PTH_i fueron 17 (7,5) ng/ml y 60,5 (26,1) pg/ml, respectivamente. El 32% presentó valores de PTH_i superiores a 65 pg/ml. El 96% de los casos con PTH_i elevada tenía valores de 25(OH)D₃ iguales o inferiores a 25,5 ng/ml. El 70% de los participantes presentó valores de 25(OH)D₃ entre 11 y 25 ng/ml y el 17%, valores inferiores a 10 ng/ml.

CONCLUSIONES: El umbral de normalidad para nuestra población podría corresponder a valores de 25(OH)D₃ iguales o superiores a 25 ng/ml, con una sensibilidad del 95% para detectar hiperparatiroidismo secundario.

Palabras clave: Vitamina D. Umbral de normalidad. Hiperparatiroidismo. Mayores de 64 años. Estudio transversal.

Evaluation assessment of the cut-off point of vitamin D in the population older than 64 years old

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Serum 25(OH)D₃ is the best indicator of vitamin D status, although some controversy remains regarding «normal» and «abnormal» values. The objective was to identify the 25(OH)D₃ serum concentration threshold which allows to know the 25(OH)D₃ serum levels correlated to PTH_i increase and to describe the prevalence of hypovitaminosis D.

PATIENTS AND METHOD: Cross-sectional population study in subjects over 64 years of age residing in the basic healthcare areas in our hospital's area of reference.

RESULTS: A total of 239 persons –mean age (standard deviation) 72 (5.4) years– were evaluated. Mean serum concentrations of 25(OH)D₃ and PTH_i were 17 (7.5) ng/ml and 60.5 (26.1) pg/ml, respectively. 32% of the subjects showed an increase in the serum concentration of PTH_i > 65 pg/ml. 96% of the cases with an increase in PTH_i had serum concentrations of 25(OH)D₃ ≤ 25.5 ng/ml. In 70% of the subjects, the serum concentration levels of 25(OH)D₃ ranged between 11 and 25 ng/ml and in 17% the levels of 25(OH)D₃ were lower than 10 ng/ml.

CONCLUSIONS: The normal ranges for our population could correspond to levels of 25(OH)D₃ ≥ 25 ng/ml, with a 95% of sensitivity to detect secondary hyperparathyroidism.

Key words: Vitamin D. Cut-off point. Hyperparathyroidism. Elderly. Cross-sectional study.

Para conocer el estado de la vitamina D se determinan las concentraciones en suero de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D₃], aunque existe controversia sobre cuáles son los valores normales y si debe definirse el estado vitamínico sobre la base de los intervalos de referencia para la población general^{1,2}. El término hipovitaminosis D se usa para identificar a individuos con concentraciones de 25(OH)D₃ en suero inferiores a las deseables, por lo que sería necesario conocer la concentración de vitamina que marca el límite entre lo deseable y el riesgo de enfermedad carencial³. Parece claro que el estado óptimo de vitamina D debería ser el que asegure el mantenimiento de la parathormona intacta (PTH_i) en el intervalo de normalidad para evitar un hiperparatiroidismo secundario, que contribuye a la fragilidad del hueso y al desarrollo de fracturas por incremento de la remodelación ósea⁴⁻⁶. Por otro lado, el déficit de vitamina D es un problema importante de salud para las personas mayores². Sobre la base de lo expuesto, nuestro objetivo ha sido conocer el umbral de 25(OH)D₃ a partir del cual se produce la mayoría de los incrementos de los valores de PTH_i y describir la prevalencia de hipovitaminosis D en la población mayor de 64 años de nuestra área.

Pacientes y método

Se trata de un estudio transversal de ámbito poblacional, en adultos ambulatorios mayores de 64 años pertenecientes al área de influencia de la Corporació Sanitària Parc Taulí, que se llevó a cabo en el primer cuatrimestre de 2003. Dicho hospital está ubicado en Sabadell, en el noreste de España, y tiene una población de referencia de unos 400.000 habitantes, de los cuales el 10,6% son mayores de 64 años. La población se seleccionó de forma aleatoria y sistemática (1:64) a partir del Registro Central de Asegurados de cada área básica de salud, ordenado alfabéticamente.

En el contexto de un estudio más amplio (D'AVIS) se analizaron muestras de sangre de 239 personas mayores de 64 años. Los criterios de exclusión fueron: a) enfermedades relacionadas con el metabolismo de la vitamina D (insuficiencia renal crónica o creatinina ≥ 1,4 mg/dl; síndrome de malabsorción; neoplasias; litiasis renal no úrica; enfermedad tiroidea; hiperparatiroidismo primario; Paget óseo; sarcoidosis; enolismo > 40 g/día); b) seguir en el momento del estudio tratamiento sustitutivo con vitamina D o con fármacos que interfieren en el metabolismo óseo, y c) personas institucionalizadas. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital y del Comité Científico de la Fundació Gol i Gorina del Institut Català de la Salut.

A los candidatos se les realizó, previo consentimiento informado, una extracción de sangre por la mañana para determinar el valor de 25(OH)D₃ y PTH_i. El 25(OH)D₃ se cuantificó por radioinmunoanálisis (valores de referencia de 8-80 ng/ml, Diasorin; coeficientes de variación entre el 9,4 y el 11%) y la PTH_i por electroquimioluminiscencia (valores de referencia de 15-65 pg/ml, Elixys Roche; coeficientes de variación entre el 3,1 y el 2,6%).

Análisis estadístico

Se estimó el valor de 25(OH)D₃ a partir del cual se producía la mayoría de las elevaciones de la PTH_i por encima de 65 pg/ml, considerando el valor resultante como el posible umbral entre el estado deseable y el de hipovitaminosis D. A tal efecto se realizó un análisis descriptivo para medidas cuantitativas –medias y desviación estándar– y cualitativas –porcentaje e intervalo de confianza (IC) del 95%–, y gráfico de los parámetros analíticos, así como la curva de eficacia diagnóstica para describir la sensibilidad y especificidad de diferentes valores de 25(OH)D₃ en la detección de PTH_i por encima de 65 pg/ml. Se calculó el grado de correlación entre ambos parámetros aplicando el test de Spearman. Para todas las estimaciones se aceptó un riesgo alfa del 5%. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 11.0.

Resultados

El 54% de los participantes eran mujeres. La edad media (desviación estándar) de la población estudiada era de 72 (5,4) años (IC del 95%, 71-72,5). La concentración media de 25(OH)D₃ en suero fue de 17 (7,5) ng/ml, y la de PTH_i de 60,5 (26,1) pg/ml. La distribución de frecuen-

*Al final del artículo se relacionan las áreas básicas de salud participantes en el estudio D'AVIS.

Estudio financiado por Italfarmaco S.A.

Correspondencia: Dra. M. Vaqueiro. Corporació Sanitària Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. Sabadell. Barcelona. España. Correo electrónico: mvaqueiro@cpspt.es

Recibido el 7-12-2005; aceptado para su publicación el 23-3-2006.

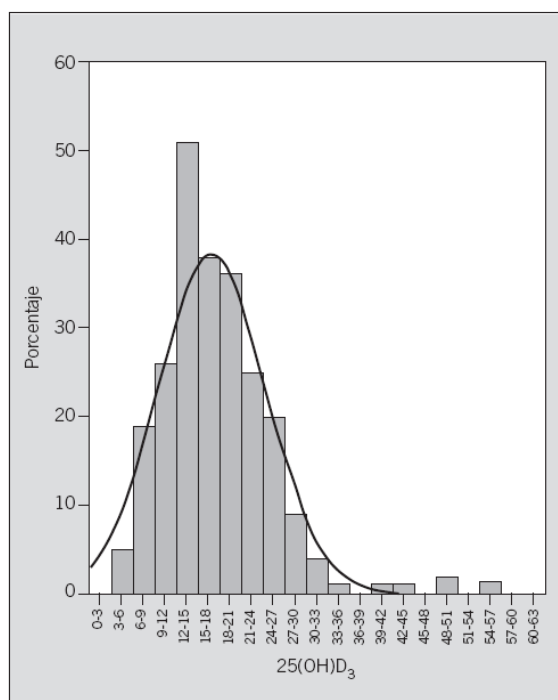


Fig. 1. Histograma de frecuencias de la 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D₃] en la muestra estudiada (n = 239). Media (desviación estándar) = 17 (7,48).

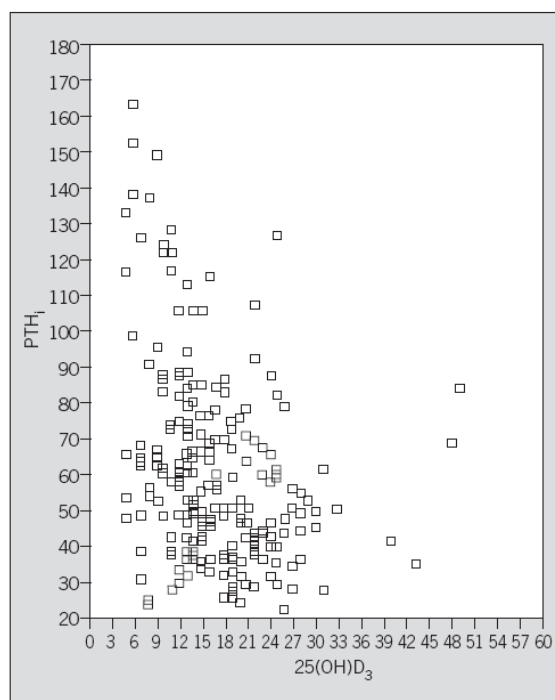


Fig. 2. Diagrama de dispersión de las concentraciones de parathormona intacta (PTH_i) en relación con los valores de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D₃].

cias de los valores de 25(OH)D₃ se muestra en la figura 1. El 32% (IC del 95%, 35,9-37,7%) presentó valores de PTH_i superiores a 65 pg/ml. En la figura 2 se muestra la relación del 25(OH)D₃ con la PTH_i. Estos parámetros mostraron una correlación negativa y estadísticamente significativa ($r = -0,35$; $p = 0,000$). A partir de la curva de eficacia diagnóstica se constató que el 96% de los casos con PTH_i elevada tenían concentraciones de 25(OH)D₃ iguales o inferiores a 25,5 ng/ml (especificidad del 12%), y que la máxima sensibilidad junto a la máxima especificidad correspondería a valores de 14-15 ng/ml (área bajo la curva del 64,4%; IC del 95%, 57-72%). El 70,3% (IC del 95%, 64,5-76,0) de los participantes presentaron valores de 25(OH)D₃ entre 11 y 25 ng/ml, y el 16,7% (IC del 95%, 12,0-21,5) iguales o inferiores a 10 ng/ml. El 47,5% de los valores elevados de PTH_i (máximo de 163 pg/ml) se presentaron en personas con valores de 25(OH)D₃ iguales o menores a 10 ng/ml.

Discusión

Los resultados muestran que la hipovitaminosis D es muy frecuente en nuestra población (87%) y que la mayoría de las personas tenían valores de PTH_i por encima

del intervalo de normalidad cuando las concentraciones de 25(OH)D₃ fueron de 25 ng/ml o inferiores. Como en otros estudios^{7,8}, se corrobora la correlación negativa entre los valores de 25(OH)D₃ y de PTH_i. Varios autores han investigado el umbral de 25(OH)D₃ para diferentes poblaciones basado en un aumento del riesgo de hiperparatiroidismo secundario, con un intervalo entre 28 y 44 ng/ml^{3,7}. Se conoce⁷ que el umbral entre el estado de suficiencia y el de insuficiencia puede definirse por efectos biológicos, particularmente el incremento de la PTH_i en suero y la conversión de 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) a partir de 25(OH)D₃.

En nuestro estudio observamos incrementos de PTH_i en personas con valores normales de 25(OH)D₃, y que casi la mitad de los aumentos de la PTH_i se produjeron ante valores de 25(OH)D₃ inferiores a 10 ng/ml. Todo ello podría indicar que el umbral de normalidad de nuestro laboratorio sería demasiado bajo y de rango deficitario, ya que, según la curva de eficacia diagnóstica aplicada, este valor iría asociado a una sensibilidad entre el 12% (especificidad del 95%) y el 14% (especificidad del 92%). Por ello consideramos conveniente clasificar el estado de hipovitaminosis D a partir del punto de corte del 25(OH)D₃ para alcanzar la máxima

sensibilidad en la detección de hiperparatiroidismo secundario, aunque la definición de hipovitaminosis D en términos absolutos es difícil, dada la variabilidad en la medida de 25(OH)D₃ entre laboratorios y el uso de diferentes métodos de medida³. Una de las hipótesis más aceptadas sobre la osteoporosis senil implica la presencia de un estado de hipovitaminosis D, con una fase inicial de hiperparatiroidismo silente (insuficiencia) y una fase más avanzada en que se producen un defecto en la mineralización ósea y osteomalacia (deficiencia)^{3,7}. Sobre la base de lo expuesto, definimos el estado de deficiencia para valores de 25(OH)D₃ iguales o inferiores a 10 ng/ml, y el estado de insuficiencia para valores de 25(OH)D₃ entre 11 y 25 ng/ml en las personas mayores, de acuerdo con las recomendaciones actuales. El estado de insuficiencia fue muy prevalente (70%), como se ha descrito². Por otra parte, la concentración media de 25(OH)D₃ obtenida fue muy baja, de 17 (7,5) ng/ml, similar a los valores medios descritos en Europa (8,4-22 ng/ml)². Por tanto, podríamos considerar que nuestra población se hallaba en una situación de riesgo para «la salud del hueso», aunque las muestras de sangre se obtuvieron en un período en que los valores de 25(OH)D₃ suelen ser más ba-

jos y podría sobrestimarse el riesgo de hiperparatiroidismo secundario asociado al estado de hipovitaminosis D a lo largo del año.

En otro sentido, se ha observado una asociación de los valores de 25(OH)D₃ inferiores a 20 ng/ml con algunas enfermedades como el cáncer de mama y de próstata y la diabetes, entre otros^{9,10}.

En conclusión, observamos una elevada prevalencia de hipovitaminosis D entre las personas mayores de nuestra área durante el invierno. El 95% de las elevaciones de la PTH_i se obtuvieron ante valores de 25(OH)D₃ en suero iguales o inferiores a 25,5 ng/ml. Teniendo en cuenta la importancia de mantener la PTH_i en el intervalo de normalidad, sería deseable mantener valores de 25(OH)D₃ superiores a 25 ng/ml, que podrían corresponder al límite de normalidad en esta población sin factores de riesgo conocidos de hipovitaminosis D.

Áreas básicas de salud (ABS) participantes en el estudio D'AVIS

Dr. Antonio Moya (coordinador del estudio en el ABS Castellar del Vallés), Dras. Montserrat Baré y Rosa Sampere (coordinadoras del estudio en el ABS Creu Alta, Sabadell), Dra. Cristina Prat (coordinadora del estudio en el ABS Can Rull, Sabadell), Dres. Albert Milà y Eduard Villar (coordinadores del estudio en el ABS Creu Barberà, Sabadell), Sra. Teresa Cinca y Dr. Francesc Soler (colaboradores en el estudio en el ABS Creu Barberà, Sabadell), Sras. Paquita Soler y Angustias Gil (coordinadoras en el ABS Gaudi, Sabadell), Dr. Enrique Gálvez (coordinador del estudio en el ABS Castellar del Vallés).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992;93:69-77.
2. Leif M. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005;62:265-81.
3. Rodríguez Espinosa J. Hipovitaminosis en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2001;116:539-40.
4. Chapuy MC, Arlot MG, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327:1637-42.
5. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338:777-83.
6. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:187-91.
7. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int.* 1997;7:439-43.
8. González-Clemente JM, Martínez-Osaba MJ, Minarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc).* 1999;113:641-5.
9. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89:522-72.
10. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res.* 2003;164:3-28.

ORIGINALES

Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años



Montserrat Vaqueiro^{a,b}, Marisa Baré^b, Esperança Anton^a, Eulàlia Andreu^a, Antonio Moya^c, Rosa Sampere^c, Eduard Villar^d y Carmen Gimeno^e, en representación del grupo de estudio D'AVIS*

^aAlbada, Centre Sociosanitario. Corporació Sanitària Parc Taulí-Institut Universitari (UAB), Sabadell, Barcelona, España.

^bDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España.

^cÁrea Básica de Salud de Castellar del Vallès. Castellar del Vallès, Barcelona.

^dResidencia ICASS. Sant Llorenç Savall, Barcelona.

^eLaboratorio. Consorci Hospitalari de Terrassa. Terrassa, Barcelona, España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Identificar los factores relacionados con la hipovitaminosis D en la población ambulatoria mayor de 64 años sin factores de riesgo conocidos de hipovitaminosis D.

SUJETOS Y MÉTODO: Se ha realizado un estudio transversal de ámbito poblacional en personas mayores de 64 años procedentes de las áreas básicas de salud del área de referencia del hospital. Se realizó una encuesta con varios ítems (capacidad funcional, exposición solar, paseos, alimentación) y se determinaron parámetros analíticos.

RESULTADOS: Se evaluó a 239 personas, cuya edad media (desviación estándar) era de 72 (5,4) años. El 95% presentaba un índice de Barthel mayor de 90. La concentración sérica media de 25-hidroxicolecalciferol -25(OH)D₃- fue de 17 (7,5) ng/ml y la de paratirina intacta, de 60 (26) pg/ml. La prevalencia de hipovitaminosis D fue del 87%. El 70,3% presentó insuficiencia -25(OH)D₃ entre 11 y 25 ng/ml- y el 16,7% deficiencia -25(OH)D₃ ≤ 10 ng/ml-. La ingesta de vitamina D y calcio fue inferior a lo recomendado. La principal fuente de vitamina D fue el pescado azul. Las personas con deficiencia tenían un menor índice de Barthel, edad media superior, vivían en pisos, tenían una ingesta menor de calcio, menor exposición solar y menor hábito de pasear al sol. Los valores más elevados de fosfatasa alcalina y paratirina intacta se hallaron en las personas con deficiencia. Las variables asociadas independiente y significativamente con la situación de deficiencia fueron el índice de Barthel igual o menor de 90, no tomar el sol y vivir en un piso.

CONCLUSIONES: Se evidencia una elevada prevalencia de hipovitaminosis D durante los meses de invierno, que se asocia a un menor grado de autonomía funcional, a un escaso hábito de exposición solar y a vivir en un piso, en los mayores de 64 años residentes en nuestra comunidad.

Palabras clave: Hipovitaminosis D. Déficit de vitamina D. Exposición solar. Mayores de 64 años. Estudio transversal.

Hypovitaminosis D associated to low sun exposure in the population over 64 years old

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To identify the factors related to hypovitaminosis D in the population over 64 years of age without known risk factors of hypovitaminosis D.

SUBJECTS AND METHOD: It was a cross-sectional population study in individuals over 64 year-old attending basic healthcare areas in our hospital's area of reference. A survey was conducted to assess various items (functional capacity, exposure to sun, walks, eating habits). Blood samples taken from each participant were analyzed.

RESULTS: A total of 239 individuals -mean age (standard deviation): 72 (5.4) years- were evaluated. 95% of the participants scored > 90 on the Barthel index. Mean serum 25-hydroxyvitamin D₃ -25(OH)D₃- concentration was 17 (7.5) ng/ml and intact parathormone was 60 (26) pg/ml. The prevalence of hypovitaminosis D was 87%, including 70.3% with insufficiency (25(OH)D₃ between 11 and 25 ng/ml) and 16.7% with deficiency (25(OH)D₃ ≤ 10 ng/ml). The intake of vitamin D and calcium were below recommended levels. The principal source of vitamin D was oily fish. Participants with deficiency scored lower on the Barthel index, had a higher mean age, lived in flats, had less exposure to sun, and used to walk less in sun-hours. Higher levels of alkaline phosphatase and intact parathormone were found in participants with deficiency. The variables independently and significantly associated with vitamin D deficiency were a Barthel score ≤ 90, scant exposure to sun and living in a flat.

CONCLUSIONS: There is a high prevalence of hypovitaminosis D in the population aged over 64 years in our area, which is associated with lower functional capacity, scant exposure to sun and living in flats.

Key words: Hypovitaminosis D. Vitamin D deficiency. Ultraviolet rays. Elderly. Cross-sectional study.

*Al final del artículo se ofrece la relación de las áreas básicas de salud que han participado en el estudio D'AVIS. Estudio financiado por Italfarmaco SA.

Correspondencia: Dra. M. Vaqueiro.
Corporació Sanitària Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell, Barcelona, España.
Correo electrónico: mvaqueiro@cspt.es

Recibido el 24-4-2006; aceptado para su publicación el 3-10-2006.

La hipovitaminosis D no sólo está asociada a trastornos del metabolismo óseo, como la osteoporosis, sino que además estudios epidemiológicos han mostrado valores bajos de vitamina D en diversas enfermedades como la tuberculosis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, las enfermedades inflamatorias intestinales, la hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer. Asimismo, en diversos ensayos clínicos se ha demostrado que esta vitamina podría mejorar los síntomas de algunas de estas enfermedades o mejorar significativamente la función muscular¹⁻⁴. En los escasos estudios publicados en España ya hace algunos años se describen prevalencias muy variables: entre el 30 y el 70% en personas de edad avanzada no institucionalizadas, y mucho más altas (70-100%) en las institucionalizadas con pluripatología y alta dependencia funcional, variable en función del punto de corte escogido⁵⁻⁹.

Las principales fuentes de vitamina D son la síntesis cutánea por la exposición al sol y la ingesta de determinados alimentos¹⁰. En España, como en otros países, la baja ingesta en la población general^{11,12} y la falta de suplementación de los alimentos comportan que el estado vitamínico dependa básicamente de la exposición solar⁹. Habiendo confirmado también en nuestra área una situación de elevada prevalencia de hipovitaminosis D en la gente mayor¹³, el objetivo del presente estudio ha sido identificar posibles factores relacionados con la hipovitaminosis D en la población ambulatoria mayor de 64 años sin factores de riesgo conocidos de hipovitaminosis D.

Sujetos y método

Diseño y ámbito

Estudio transversal de ámbito poblacional en adultos ambulatorios mayores de 64 años (Proyecto D'AVIS), pertenecientes al área de influencia de la Corporació Sanitària Parc Taulí, llevado a cabo en el primer trimestre de 2003. Dicho hospital está ubicado en Sabadell (Barcelona), en el nordeste de España, y

Med Clin (Barc). 2007;129(8):287-91 287

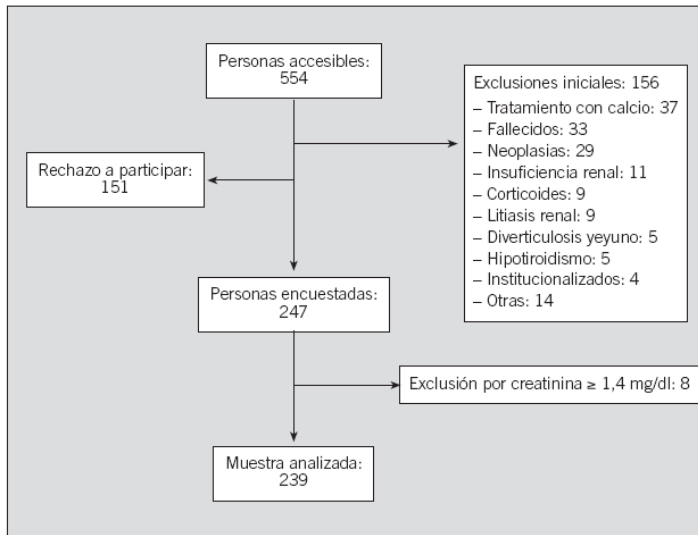


Fig. 1. Diagrama explicativo de la muestra accesible y la muestra analizada.

tiene una población de referencia de alrededor de 400.000 habitantes, de los cuales aproximadamente un 10,6% son mayores de 64 años.

Muestra y criterios de inclusión

Se seleccionaron 5 áreas básicas de salud (ABS) y, en cada una de ellas, una muestra proporcional. El tamaño muestral estimado, según una prevalencia del 30%⁶, una precisión del 6%, un riesgo alfa de 0,05 y un 10% de pérdidas, fue de 250 personas, las cuales se seleccionaron de forma aleatoria sistemática (1:64) a partir del Registro Central de Asegurados de cada ABS. Se excluyó a los individuos que presentaban alguna de las siguientes situaciones: a) enfermedades con posible relación con el metabolismo de la vitamina D (insuficiencia renal crónica conocida o creatinina $\geq 1,4$ mg/dl; síndrome de malabsorción; neoplasias; litiasis renal no úrica; enfermedad tiroidea; hiperparatiroidismo primario; Paget óseo; sarcoidosis; enolismo > 40 g/día); b) tratamiento actual sustitutivo con vitamina D o con fármacos que pudieran interferir en el metabolismo óseo (estrógenos, laxantes, antiácidos de hidróxido de aluminio, anticonvulsivos, corticoides, fenilbutazona, colestiramina y bifosfonatos), y c) personas institucionalizadas (hospitalizadas o en residencias). Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital y del Comité Científico de la Fundació Gol i Gorina del Institut Català de la Salut.

Fuentes de información y variables

A los candidatos a participar se les realizaron una extracción de sangre por la mañana y una encuesta, previo consentimiento informado. El cuestionario contempló los siguientes ítems (con sus respectivas categorías): fecha de nacimiento, sexo, estatura, peso, tipo de convivencia (solos, en pareja, con hijos, otros), tipo de vivienda habitual (casa, piso), nivel de estudios (sin estudios, básicos, medios o superiores), capacidad funcional valorada por el índice de Barthel¹⁴ (0-100), antecedentes patológicos a partir de los datos referidos por los encuestados y la existencia de fracturas óseas a partir de los 50 años. Se registró la exposición deliberada al sol (independientemente de la proporción corporal expuesta) desde el verano anterior hasta la fecha de la encuesta, definida de la siguiente manera: a) escasa, si nunca tomaban el sol o sólo lo hacían entre una y 3 veces por semana, y b) frecuente, si tomaban el sol más de

3 veces por semana o solamente en verano. Además, se registró el hábito de salir a pasear durante el mismo período: a) paseos claramente al sol, y b) paseos por la sombra o indiferente. Se aplicó un cuestionario específico relativo al consumo diario en la última semana de productos lácteos y derivados, de huevos, de determinados pescados (sardinias, boquerones, arenques, atún, caballa, salmón, merluza), de hígado de pescado o animal, de cereales con fibra o integrales; dichos alimentos se cuantificaron en gramos a partir de las tablas del manual de fotos del estudio francés SUVIMAX¹⁵ y la cantidad correspondiente de calcio y vitamina D se calculó mediante las tablas CESNID (Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica)¹⁶.

Se realizaron las siguientes determinaciones analíticas: calcio, fósforo, creatinina, fosfatasa alcalina, 25-hidroxicolecalciferol $-25(OH)D_3-$, paratirina intacta (PTHi) y albúmina sérica. Las cifras de calcemia se corrigieron según la albuminemia con la fórmula siguiente¹⁷: calcemia total + (4 - albuminemia total) $\times 0,8$. El $25(OH)D_3$ se cuantificó por radioinmunoanálisis (Diasorin; valores de referencia: 8-80 ng/ml) y la PTHi por el método de quimioluminiscencia (DPC; valores de referencia: 15-65 pg/ml).

A partir de los resultados del estudio previo¹³ se clasificó el estado de hipovitaminosis D en los siguientes grupos: normalidad, ante valores séricos de $25(OH)D_3$ mayores de 25 ng/ml, e hipovitaminosis D, ante la presencia de valores iguales o menores de 25 ng/ml. Esta última se dividió a su vez en 2 categorías: insuficiencia (valores séricos entre 11 y 25 ng/ml) y deficiencia (valores ≤ 10 ng/ml).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se registraron en ACCESS y procesaron con el programa SPSS versión 11.0. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características tanto sociodemográficas como clínicas y de los hábitos dietéticos y de exposición solar, así como de los principales parámetros analíticos. Posteriormente se efectuó un análisis bivariante para identificar la posible asociación entre las características sociodemográficas y antropométricas de las personas encuestadas, el hábito de exposición solar, los hábitos dietéticos de consumo de vitamina D y calcio, los parámetros analíticos y los grupos definidos respecto al título de vitamina D (normal, insuficiencia y deficiencia), aplicando el test de la χ^2 para variables cualitativas, o de comparación de medias (ANOVA o Kruskal-

TABLA 1

Parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico en la población estudiada

Variable	Media (DE)	Mediana
Fosfatasa alcalina (U/l)	81,6 (21,6)	79
Calcio corregido (mg/dl)	9,7 (0,6)	9,7
Fósforo (mg/dl)	3,4 (0,5)	3,4
Magnesio (mg/dl)	2,0 (0,2)	2,0
Albumina (g/dl)	4,3 (0,3)	4,3
$25(OH)D_3$ (ng/ml)	16,9 (7,5)	16,0
PTHi (pg/ml)	60,5 (26,1)	54

$25(OH)D_3$: 25-hidroxicolecalciferol; DE: desviación estándar; PTHi: paratirina intacta.

Wallis, según las condiciones de normalidad de la distribución de las variables) para las variables cuantitativas. A continuación se llevó a cabo el mismo tipo de análisis entre los grupos definidos según deficiencia o no deficiencia (que agrupa las personas con valores normales de vitamina D y con valores de insuficiencia), ya que se observó que los estimadores de algunas variables eran similares entre el grupo de insuficiencia y el normal. En este caso, se aplicó el test de la χ^2 , el de la t de Student o el de Mann-Whitney con el objetivo de identificar los posibles factores asociados al estado de deficiencia.

Finalmente, se aplicaron técnicas de regresión logística (hacia adelante condicional) para determinar el efecto independiente de los factores identificados sobre el estado deficiente de vitamina D (variable dependiente), obteniéndose las *odds ratio* para cada factor así como sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para todas las estimaciones se asumió un riesgo alfa del 5%.

Resultados

Se estableció contacto con un total de 554 personas y finalmente se analizaron los datos referentes a 239 por los motivos expuestos en la figura 1. El 54% (n = 129) eran mujeres. La edad media (desviación estándar) fue de 72 (5,4) años (IC del 95%, 71,0-72,5). En la tabla 1 se describen los parámetros analíticos relacionados con el metabolismo fosfocálcico. La prevalencia de hipovitaminosis D $-25(OH)D_3 < 25$ ng/ml- fue del 87% (IC del 95%, 82,8-91,3%), correspondiendo el 70,3% (IC del 95%, 64,5-76,0%) a un estado de insuficiencia (11-25 ng/ml) y el 16,7% (IC del 95%, 12,0-21,5%) a un estado de deficiencia (≤ 10 ng/ml).

El perfil de la población estudiada correspondió a personas sin incapacidad funcional, con estudios básicos, que vivían en pisos y en pareja (tabla 2). Respecto a la exposición solar, el 69,3% de los encuestados (IC del 95%, 63,2-74,9%) declaró haber tenido una escasa exposición al sol y el 30,7% (IC del 95%, 24,7-36,4%), una exposición frecuente. El 53,8% de los participantes (IC del 95%, 46,8-59,5%) refirieron no pasear al sol, mientras que el 46,2% (IC del 95%, 39,3-52%) solía pasear con frecuencia al sol.

La media de consumo total de calcio estimada por persona fue de 508 (318) mg/día, y la de vitamina D, de 3,4 (2,8) μ g/día, siendo la mayor parte procedente del pescado, con un media de 2,6 (2,7) μ g/día. En las personas mayores de 84 años la

media del consumo diario de vitamina D fue un 44% inferior a la de los menores de 85 años (1,9 frente a 3,4 µg).

No se observaron diferencias relevantes entre el grupo con valores normales de vitamina D y el grupo con insuficiencia. El análisis de las variables descritas en la tabla 2 en relación con la clasificación en 2 grupos del estado de la vitamina D indica que la edad media de las personas encuestadas fue ligeramente superior en el grupo con deficiencia respecto al grupo sin ella. El 22% de las personas que declararon vivir en un piso presentaban deficiencia de vitamina D, mientras que el mismo porcentaje fue significativamente inferior en los residentes en una casa (9,2%). Se observó un mayor porcentaje de deficiencia en las personas sin estudios. La mayor proporción de personas con deficiencia se observó entre las que tenían un índice de Barthel de 90 o menor (63,6%). El 92,5% de las personas con deficiencia declaró poca exposición solar, mientras que este porcentaje fue significativamente inferior en las personas sin deficiencia. Diferencias similares, aunque no tan acusadas, se observaron en relación con la variable «paseos». No se observaron diferencias significativas en las medianas del consumo diario de calcio y/o de vitamina D. Finalmente, el valor medio de PTHi fue especialmente elevado en el grupo de pacientes con deficiencia. Tal como se muestra en la misma tabla 2, las personas con deficiencia de vitamina D también tenían un menor índice de Barthel, una edad media superior y vivían en pisos, de forma estadísticamente significativa.

De los parámetros analíticos estudiados, la PTHi y la fosfatasa alcalina mostraron una asociación estadísticamente significativa con el estado de vitamina D, en el sentido de que presentaron valores medios más elevados las personas con deficiencia (PTHi: 56,5 frente a 80,3 pg/ml; p = 0,019; fosfatasa alcalina: 80,24 frente a 88,64 U/l; p = 0,000).

Las únicas variables asociadas de forma independiente y significativa con la situación de deficiencia de vitamina D fueron el índice de Barthel igual o menor de 90, la exposición solar escasa y vivir en un piso, tal como se observa en la tabla 3.

Discusión

Los resultados de este trabajo indican que las personas mayores de 64 años de nuestra comunidad referían un bajo consumo de nutrientes esenciales para el metabolismo óseo y que, en esta situación, la exposición solar y el grado de autonomía funcional serían factores importantes para alcanzar concentraciones no deficitarias de vitamina D. La baja concentración media de vitamina D para

TABLA 2

Descripción de las variables analizadas en relación con el estado de deficiencia de vitamina D

	Total (n = 239)	Sin deficiencia ^a (n = 199)	Con deficiencia ^a (n = 40)	p [†]
Edad (años)	72 (5,4)	71,5 (5,2)	73,3 (6,1)	0,045
Sexo				
Varones	110 (46%)	95 (87,2%)	14 (12,8%)	0,089
Mujeres	129 (54%)	103 (80%)	26 (20%)	
Talla (cm)	161 (8,7)	160,9 (8,5)	159,1 (9,7)	0,226
Peso (kg)	72,6 (11,8)	72,69 (11,4)	72,18 (13,6)	0,805
IMC (kg/m ²)	28 (4,3)	28,02 (3,8)	28,67 (5,9)	0,382
Convivencia				
Solos	32 (13%)	27 (13,6%)	5 (12,5%)	0,418
Parejas	175 (73%)	147 (73,9%)	28 (70,0%)	
Hijos	19 (8%)	13 (6,5%)	6 (15,0%)	
Otros	13 (5%)	12 (6,0%)	1 (2,5%)	
Vivienda				
Piso	141 (59%)	110 (55,3%)	31 (77,5%)	0,032
Casa	98 (41%)	89 (44,7%)	9 (22,5%)	
Estudios				
No	69 (29,6%)	57 (29,4%)	12 (30,8%)	0,960
Básicos	131 (56,2%)	109 (56,2%)	22 (56,4%)	
Medios/superiores	33 (14,2%)	28 (14,4%)	5 (12,8%)	
Índice de Barthel (0-100)				
> 90	226 (95,4%)	193 (98,0%)	33 (82,5%)	0,000
≤ 90	11 (4,6%)	4 (2,0%)	7 (17,5%)	
Hipertensión arterial				
Sí	101 (42,3%)	89 (44,7%)	12 (30,0%)	0,081
No	138 (57,7%)	110 (55,3%)	28 (70,0%)	
Dislipemia				
Sí	64 (27%)	56 (28,1%)	8 (20,0%)	0,281
No	175 (73,2%)	143 (71,9%)	32 (80,0%)	
Diabetes mellitus				
Sí	33 (14%)	30 (15,1%)	3 (7,5%)	0,202
No	206 (86,2%)	169 (84,9%)	37 (92,5%)	
Fracturas > 50 años				
Sí	52 (22%)	42 (21,1%)	10 (25,0%)	0,852
No	187 (78%)	157 (78,9%)	30 (75,0%)	
Exposición solar				
Poca	165 (69,3%)	128 (64,6%)	37 (92,5%)	0,000
Frecuente	73 (30,7%)	70 (35,4%)	3 (7,5%)	
Paseos				
Por el sol	109 (46,2%)	97 (49,5%)	12 (30,0%)	0,024
Indiferente	127 (53,8%)	99 (50,5%)	28 (70,0%)	
Calcio (mg/día) ^a	508 (454,7)	508,1 (450,7)	507,5 (467,1)	0,628
Vitamina D (µg/día) ^a	3,4 (2,7)	3,5 (2,9)	2,8 (2,5)	0,210
Calcio pescado (mg/día) ^a	11,8 (9,55)	12,2 (10,7)	9,5 (5,9)	0,059
Vitamina D pescado (µg/día) ^a	2,6 (2,69)	2,7 (2)	2 (2)	0,153
25(OH)D ₃ (ng/ml)	17 (7,5)	18,8 (6,8)	7,8 (1,7)	0,000
PTHi (pg/ml)	60,5 (26,1)	56,5 (21,3)	80,3 (37,1)	0,019

^aMedia (mediana).
^b25(OH)D₃ > 10 ng/ml.
^c25(OH)D₃ ≤ 10 ng/ml.
[†]Prueba de la χ², de la t de Student o de Mann-Whitney.
 Los datos se expresan como media (desviación estándar) número de encuestados (porcentaje).
 25(OH)D₃: 25-Hidroxicolecalciferol; IMC: índice de masa corporal; PTHi: paratirina intacta.

TABLA 3

Variabes asociadas de forma independiente al déficit de vitamina D

	B	p	OR	IC del 95% de OR	
				Inferior	Superior
Barthel ≤ 90	2,142	0,005	8,519	1,927	37,652
Poca exposición solar	1,812	0,004	6,122	1,756	21,339
Vivir en piso	0,949	0,027	2,584	1,114	5,992
Sexo mujer	0,538	0,167	1,713	0,799	3,672
Edad	0,010	0,775	1,010	0,944	1,081

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.
 Prueba de Hosmer-Lemeshow (χ² = 2,43; p = 0,965).

nuestra población durante el invierno, como ya se ha comprobado en otras comunidades del país¹⁸, pone de manifiesto una situación de alto riesgo en estas personas de edad. Además, el hecho de encontrar valores más elevados de fosfatasa alcalina en las personas con deficiencia podría indicar una afectación subclínica ósea¹⁹.

Se ha descrito que el estado vitamínico constituye una medida indirecta del grado de exposición solar y de la ingesta de esta vitamina^{2,20-22}. Los datos mostrados indican un hábito poco frecuente de exposición al sol –en un área con muchas horas de sol al cabo del año–, incluso durante los tiempos de paseo, circunstancia que bien podría estar condicionada, entre otros motivos, por los efectos nocivos secundarios a la exposición solar.

Como en otros estudios, objetivamos un consumo de vitamina D y calcio muy inferior a los 10 µg/día y 1.000 mg/día, respectivamente, recomendados por la National Institutes of Health Consensus Conference de 1994¹⁸, y que la principal fuente de vitamina D fue el pescado azul^{12,20,22}. A pesar del bajo consumo de vitamina D en España, no hay una normativa de suplementación de los alimentos básicos con esta vitamina¹¹ y, según algún autor, ni el estilo de vida ni la dieta podrían ser suficientes para asegurar un estado adecuado de vitamina D en las personas mayores de nuestro país¹².

Es destacable que una ligera pérdida de independencia funcional, según el índice de Barthel, se asociara al estado deficitario de vitamina D. Por otra parte, la asociación observada entre la deficiencia y el tipo de vivienda probablemente esté en relación con aspectos sociodemográficos o con la dificultad de acceso al exterior. De hecho, las personas que vivían en un piso eran de mayor edad y tenían un menor nivel de estudios (datos no mostrados). Finalmente, la exposición solar, único factor modificable de los identificados, podría llegar a tener un considerable impacto en la población estudiada. Así, a modo de ejercicio, y considerando la prevalencia de deficiencia y la *odds ratio* sin ajustar, se podría estimar un riesgo atribuible poblacional del 49% (IC del 95%, 14,4-77,6%).

Existe evidencia de la influencia de valores inferiores a 20 ng/ml en el desarrollo de enfermedades crónicas, frecuentes en las sociedades occidentales^{9,23}. En este sentido cabe destacar que la mayoría de nuestros encuestados presentaron concentraciones de vitamina D entre 10 y 20 ng/ml. La situación hipovitamínica representa un factor de riesgo, pero no único, para el desarrollo de osteoporosis, especialmente si se prolonga en el tiempo¹³.

Otros autores han descrito, aunque en muestras de menor tamaño, prevalencias

elevadas de hipovitaminosis D en nuestro país, que reflejan más bien un estado deficitario, en tanto que utilizan como punto de corte valores de 25(OH)D₃ menores de 10 ng/ml. En el estudio de González et al⁶ la prevalencia de pacientes con valores de 25(OH)D₃ iguales o menores de 10 ng/ml fue del 35%, mientras que en el nuestro fue del 17%. Así pues, aunque la prevalencia de hipovitaminosis D que hemos obtenido es muy elevada, la de deficiencia, esto es, valores de 25(OH)D₃ menores de 10 ng/ml, resulta inferior a la referida en otros estudios tanto de España como de otros países^{7,9,12}. El diseño descriptivo del estudio, basado en encuestas sobre hábitos alimentarios y estilos de vida en periodos no muy inmediatos, puede adolecer de sesgos de memoria, especialmente en gente mayor, así como de poca precisión en las respuestas a algunas preguntas, aunque bien es cierto que era la única forma viable de aproximación a la pregunta para el equipo investigador y, por otra parte, hay pocas experiencias publicadas que aborden la cuestión^{6,9,12}. Aproximadamente una tercera parte de la población con la que se estableció contacto y que no cumplía criterios de exclusión se negó a participar en el estudio y, por tanto, a responder al cuestionario. Sin embargo, el porcentaje de aceptación obtenido puede considerarse apropiado para estudios basados en encuestas. Por tanto, consideramos que los resultados pueden extrapolarse a la población mayor de 64 años de nuestra área sin factores relacionados con el déficit y que el método seguido ha permitido obtener resultados concluyentes y de mucha utilidad para la salud pública. Ante la situación de riesgo descrita en la población objeto de nuestro estudio, existen actividades preventivas recomendables como el aumento del tiempo de exposición solar de la mayor superficie corporal posible, tomando las precauciones pertinentes, el incremento del consumo de calcio y de vitamina D a través de la dieta, o bien el tratamiento sustitutivo de forma generalizada, al menos durante los meses de invierno²². Se ha descrito que el tratamiento con vitamina D (10 µg/día), con o sin calcio, puede disminuir la incidencia de fracturas en ancianos y mejorar la densidad ósea en personas mayores^{21,23-25}. Pequeños cambios en la reserva vitamínica pueden producir pérdidas de masa ósea fácilmente prevenibles con un mayor aporte de vitamina D, que, además, puede corregir los valores de PTHi, lo que comportaría una mejoría de la densidad del hueso^{26,27}.

En conclusión, podemos confirmar la presencia de una situación de riesgo para la salud de nuestra población en edades avanzadas y que la poca exposición solar está asociada a una mayor pro-

babilidad de déficit de vitamina D. Además, la extraordinaria alta prevalencia de hipovitaminosis D, a pesar de la disponibilidad de actividades preventivas coste-efectivas, pone de manifiesto un problema para la salud pública que requiere de actuaciones inmediatas que minimicen su impacto sociosanitario.

Agradecimiento

A todos los profesionales de las ABS que han colaborado en el proyecto, al personal de enfermería, cuya ayuda técnica ha sido inestimable, y sobre todo a las personas participantes por su consideración y paciencia. Nuestro agradecimiento a la Dra. Roser Trallero, de la Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, al Dr. Jaume Almirall, de la Unidad de Nefrología, y a la Dra. Marta Larrosa, del Servicio de Reumatología de nuestro hospital, por la revisión del manuscrito.

Coordinadores de las áreas básicas de salud (ABS) participantes en el estudio D'AVIS

Montserrat Baré (ABS Creu Alta, Sabadell), Cristina Prat (ABS Can Rull, Sabadell), Albert Milà (ABS Creu Barberà, Sabadell; colaboradores: Teresa Cinca y Francesc Soler), Paquita Soler y Angustias Gil (ABS Gaudi, Sabadell), y Enrique Gálvez (ABS Castellar del Vallès).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89:552-72.
- Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res*. 2003;164:3-28.
- Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer J, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer. Incidence and mortality in men. *J Nat Cancer Inst*. 2006;98:451-9.
- Moan J, Porojnicu AC, Robsahm TE, Dahlback A, Juzeniene A, Tretli S, et al. Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway. *J Photochem Photobiol B*. 2005;78:189-93.
- Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roque M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:611-4.
- González JM, Martínez MJ, Miñarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera FI. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:641-5.
- Martínez ME, Del Campo MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, Medina S, García-Cimbrelo E, et al. Concentraciones de vitamina D en pacientes con fractura de cadera en Madrid. *Med Clin (Barc)*. 1996;106:41-4.
- Van der Wielen RP, Löwik MR, Van den Berg H, De Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346:207-10.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnard S, Galan P, Hereberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7:439-43.

10. Trivalle C, Sebag-Lanoë R, Guillemant S. Prévention et traitement de l'insuffisance en vitamine D du sujet âgé: une efficacité prouvée. *Rev Med Intern.* 1999;20:755-8.
11. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana. 2002-2003. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2003. p. 30-4.
12. 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. *Int J Vitam Nutr Res.* 1992;62:303-7.
13. Vaqueiro M, Baré ML, Anton E, Andreu E, Gimeno C y grupo de estudio D'AVIS. Valoración del umbral óptimo de vitamina D en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc).* 2006;127:648-50.
14. Mahoney FI, Barhel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
15. SU.VI.MAX: portions alimentaires. Manuel de photos pour l'estimation des quantités. (SU.VI.MAX 1994). Paris: Polytechnica Editions; 1994.
16. Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica. Tablas de composición de alimentos CESNID. Barcelona: Publicaciones de la Universidad de Barcelona; 2002.
17. Rude RK. Hypocalcemia and hypoparathyroidism. En: Bardin CW, editor. *Current therapy in endocrinology and metabolism.* St Louis: Mosby-Year Book; 1997. p. 546-51.
18. Del Campo MT, Aguado P, Martínez ME. Vitamina D y salud ósea: ¿es necesario revisar la administración de sus suplementos en poblaciones de riesgo de osteoporosis? *Med Clin (Barc).* 2006;125:788-93.
19. McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowney FP. Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:101-9.
20. Rodríguez Espinosa J. Hipovitaminosis en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2001;116:539-40.
21. Liu BA, Gordon M, Labranche JM, Murray TM, Vieth R, Shear NH. Seasonal prevalence of vitamin D deficiency in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:598-603.
22. Holick M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362-71.
23. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005;62:265-81.
24. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1052-8.
25. Chapuy MC, Chapuy P, Meunier PJ. Effect of calcium on vitamin D supplements on calcium metabolism in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:324-8.
26. Khaw KT, Sheyd MJ, Compston J. Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle-aged women. *BMJ.* 1992;305:273-7.
27. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1991;115:505-12.

- Italian Lazio Region. Lack of association with diabetes complications. *Clin Biochem* 2006; 39: 888–892
33. Orton SM, Morris AP, Herrera BM *et al.* Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 441–447
 34. Ramos-Lopez E, Kahles H, Weber S *et al.* Gestational diabetes mellitus and vitamin D deficiency: genetic contribution of CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms. *Diabet Obes Metab* 2008; 10: 683–690
 35. Ramos-Lopez E, Bruck P, Jansen T *et al.* CYP2R1 (vitamin D 25-hydroxylase) gene is associated with susceptibility to type 1 diabetes and vitamin D levels in Germans. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 631–636
 36. Ramos-Lopez E, Bruck P, Jansen T *et al.* CYP2R1-, CYP27B1- and CYP24-mRNA expression in German type 1 diabetes patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 807–810
 37. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L *et al.* Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2616–2621
 38. Ramos-Lopez E, Regulla K, Pani M *et al.* CYP27B1 polymorphisms variants are associated with type 1 diabetes mellitus in Germans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 90: 155–157
 39. Balding DJ. A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 781–791
 40. Clayton DG. Population association. In: Balding DJ, Bishop M, Cannings C (eds). *Handbook of Statistical Genetics*. Chichester: Wiley 2001, 519–540
 41. Lewontin RC. The interaction of selection and linkage. I General considerations: heterotic models. *Genetics* 1964; 49: 49–67
 42. Barrett JC, Fry B, Maller J *et al.* Haploview: analysis and visualisation of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005; 21: 263–265
 43. Pani Ma, Knapp M, Donner H *et al.* Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes* 2000; 49: 504–507
 44. Olson JL, Laszik ZG. Diabetic nephropathy. In: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2007, 803–852
 45. Stefanic M, Papic S, Suver M *et al.* Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. *Int J Immunogenet* 2008; 35: 125–131
 46. Fang Y, van Meurs J, d'Alesio A *et al.* Promoter and 3'-untranslated region haplotypes in the Vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam Study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 807–823
 47. Durrin LK, Haile RW, Ingles SA *et al.* Vitamin D receptor 3'-untranslated region polymorphisms: lack of effect on mRNA stability. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1453: 311–320
 48. Selvaraj P, Vidyaranu M, Alagarasu K *et al.* Regulatory role of promoter and 3' UTR variants of vitamin D receptor gene on cytokine response in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol* 2008; 28: 306–313
 49. Ramagopalan Sv, Maugeri NJ, Handunnetthi L *et al.* Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000369
 50. Dong X, Craig T, Xing N *et al.* Direct transcriptional regulation of RelB by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogs. *J Biol Chem* 2003; 278: 49378–49385

Received for publication: 16.6.09; Accepted in revised form: 2.9.09

Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 503–509

doi: 10.1093/ndt/gfp470

Advance Access publication 11 September 2009

Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly

Jaume Almirall¹, Montserrat Vaqueiro², Marisa L. Baré³ and Esperanza Anton²

¹Nephrology Service, ²Albada Nursing Home and ³Epidemiology Unit, UDIAT-CD, Departament de Medicina, Corporació Sanitària Parc Taulí—Institut Universitari. Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, Spain

Correspondence and offprint requests to: Jaume Almirall; E-mail: jalmirall@tauli.cat

Abstract

Background. Vitamin D and calcium metabolism are involved in vascular smooth muscle cell proliferation, endothelial function and blood pressure (BP) regulation. Their physiopathology has been a matter of intensive clinical investigation with variable and sometimes contradictory results. Vitamin D insufficiency is highly prevalent in the general population, particularly among the elderly. We evaluated the association between serum 25(OH)-D levels and arterial BP in this population.

Methods. An epidemiological cross-sectional study was designed to analyse the prevalence of hypovitaminosis D ('D'AVIS' study) in our reference area. The study was per-

formed on a representative random sample of the population over 64 years of age obtained from five primary health care areas. A medical record, arterial BP and biological analysis: serum 25(OH)-D, iPTH, creatinine, urea, calcium, albumin were obtained.

Results. A total of 237 subjects (53% women), aged between 64 and 93 (mean 71.7 ± 5.3), were evaluated. The mean serum 25(OH)-D levels were 17.21 ± 7.57 ng/ml (interval 5–54; 86% had <25 ng/ml). The mean BP was 138.8 ± 14/80 ± 7.4 mmHg, and 46% were on anti-hypertensive treatment. A significant negative association was observed between serum 25(OH)-D levels and systolic ($r = -0.153$, $P = 0.018$) and diastolic BP ($r = -0.152$,

$P = 0.019$). This association persisted after controlling for possible confounders in the multivariate analyses.

Conclusions. Low serum 25(OH)-D levels were inversely and independently associated with BP. Supplemental measures to prevent hypovitaminosis D in this population would be important, not only to protect the skeletal system but also for the possible beneficial effects on the cardiovascular system and the BP regulation.

Keywords: blood pressure; cross-sectional study; elderly; hypertension; vitamin D

Introduction

The prevalence of vitamin D deficiency in the general population varies widely, but is consistently high worldwide, mainly among the elderly. Most reported values range from 24% to 70% [1,2]. Although there is no consensus on optimal serum levels of 25(OH)-D, the minimum desirable levels have been suggested to be 20–30 ng/ml [3].

While better characterized consequence of vitamin D deficiency involves the musculoskeletal system and bone metabolism, with compromised bone mineral density, falls and fractures [4,5], epidemiological studies have also demonstrated its relationship with other disorders such as infectious disease, inflammatory process and some kinds of cancers [6–10]. Recently, interest has also focussed on the relationship of vitamin D deficiency with the presence of metabolic syndrome, diabetes mellitus [11], cardiovascular disease [12–14] and particularly with arterial hypertension [15].

This wide diversity of effects is not surprising as the vitamin D receptor has a broad tissue distribution that includes the endothelium, vascular smooth muscle and cardiomyocytes.

Recently, a directly inhibitory effect of activated vitamin D on renin synthesis has been clearly demonstrated in the experimental animal [16]. In addition, vitamin D can regulate the expression of the natriuretic peptide receptor [17]. All of these effects can influence systemic blood pressure (BP). Epidemiological data have associated low skin exposure to ultraviolet B radiation, which is the major source of vitamin D, with higher BP [18]. Nevertheless, although there is a trend towards a negative association between measured serum vitamin D levels and BP, clinical reports are sometimes inconsistent, showing positive and negative associations.

In this study, we analysed the association between measured serum 25(OH)-D and BP in a representative sample of the population over 64 years of age in our reference area.

Subjects and methods

A cross-sectional study was carried out on the population over 64 years of age residing in the reference area of the Corporació Parc Taulí, a hospital located in Sabadell, near Barcelona (Spain) with a reference area of over 400 000 inhabitants, ~11% of whom are over 64. The study was primarily designed to analyse the prevalence of hypovitaminosis D in this area (D'AVIS study: [19]) and was approved by the Hospital's Clinical

Research Ethics Committee and the Scientific Committee of the Fundació Gol i Gorina of the Institut Català de la Salut.

Sample and inclusion criteria

Five representative primary health care areas (PHCA) were selected and a proportional random sample was drawn from each. The estimated total sample size, based on an estimated prevalence of 25%, a 6% precision and a risk of 0.05, included 250 subjects, who were randomly selected from the Central Registry of Insured Persons for each PHCA. Only individuals over 64 years of age were recruited for the study. Exclusion criteria included any of the following conditions: diseases with a possible relation to vitamin D metabolism: known chronic renal insufficiency or creatinine ≥ 1.4 mg/dl; inflammatory gastrointestinal pathology or malabsorption syndrome, neoplasms, alcohol intake >40 g/day; current treatment with vitamin D supplements; and long-term institutionalization or residing in nursing homes (96% had a Barthel scale over 90).

Sources of information and variables

The study was initiated after obtaining informed consent. The analysis was performed during the first quarter of the year (January–March). The following general and medical items were included in the questionnaire: age, sex, BP, weight and height, main antecedents, previous cardiovascular events, diabetes, dyslipidaemia and administered medications. Three BP measurements were obtained by an experienced nurse after sitting at rest for 5 min, and the mean of the final two readings was used in the analysis. Measurements were obtained with a validated automatic device (OMRON M6) or with a mercury sphygmomanometer. The body mass index (BMI) was obtained by the formula: weight (kg)/height² (cm), and obesity was defined when BMI was >30 . Blood samples were taken from candidates, and the following analytical determinations were obtained: calcium, urea, creatinine, 25(OH)-D, intact parathyroid hormone (iPTH) and serum albumin. Blood calcium values were adjusted according to the level of blood albumin levels, using the following formula: total blood calcium $-(4.5 - \text{total blood albumin}) \times 0.8$. Serum 25(OH)-D was quantified by radioimmunoassay that measures 25(OH)-D₃ (DiaSorin, Stillwater, MN, USA, reference values 8–80 ng/ml, variation coefficient 9.4–11%) and iPTH by the chemiluminescence method (Elecsys Roche, Penzberg, Germany, reference values 15–65 pg/ml, variation coefficient 2.6–3.1%). Hypertension was defined when BP was $>140/90$ mmHg or hypotensive medication was administered. Vitamin D hypovitaminosis was defined as serum 25(OH)-D <25 ng/ml, as this was the level at which iPTH started to rise with a 95% sensibility to detect secondary hyperparathyroidism. The glomerular filtration rate was estimated with the MDRD formula [20].

Statistical analyses

The data obtained was registered in ACCESS and processed using the SPSS 15.0 statistical package. A descriptive analysis was performed, and the results were expressed as median \pm standard deviation. A univariate analysis was then carried out to identify associations between systolic and diastolic BP with the different variables (Mann–Whitney test for categorical variables, or Spearman correlation for continuous variables).

Next, multiple lineal regression analysis techniques were used to test the independent association between 25(OH)-D categories and BP. Systolic and diastolic BP were taken as dependent variables after controlling for those variables that were clinically or statistically significant, or that could be considered as a confounding factor (age, gender, ischaemic events, antihypertensive treatment, obesity, diabetes and dyslipidaemia).

The alpha risk was set at 5% for all estimations.

Results

A total of 554 subjects were contacted by phone. After excluding 317 (refusal to participate, not localized, not keeping the appointment or with exclusion criteria), 237 subjects were included in the study. The mean age was 71.7 ± 5.3 years (between 64 and 93), and 53% were females.

The baseline clinical and biochemical characteristics of the study population are given in Table 1. The mean BP

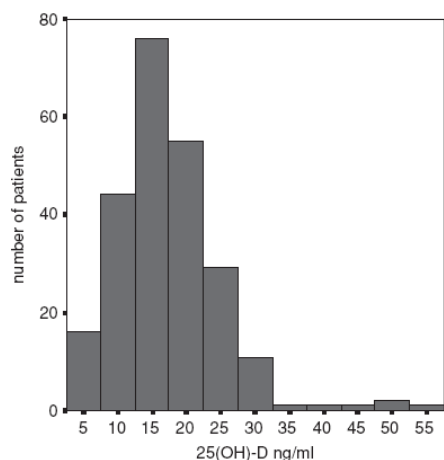
Table 1. Summary of clinical and biochemical characteristics of all study population, and classified by 25 OH-D status (hypovitaminosis <25 ng/ml)

Variables	Total group	<25 ng/ml (OH)-D	≥25 ng/ml (OH)-D	P-value
Number	237	204	33	
25(OH)-D (ng/ml)	17.2 ± 7.57	15 ± 4.9	30.5 ± 7.6	
Age (years)	71.7 ± 5.3	71.9 ± 5.5	70.9 ± 4.27	NS
Sex (% women)	53	53	48	NS
BMI (kg/m ²)	28.2 ± 4	28.1 ± 4.2	27.1 ± 3	NS
Systolic BP (mmHg)	138.8 ± 14.3	139.9 ± 14.5	131.6 ± 11.8	0.002
Diastolic BP (mmHg)	80 ± 7.4	80.4 ± 7.5	77.7 ± 6.5	0.05
Hypertensives (%)	62	64	48	0.08
Serum iPTH (ng/l)	60.1 ± 25.8	61.4 ± 26.4	52 ± 20.9	0.05
Serum creatinine (mg/dl)	1.01 ± 0.19	1 ± 0.18	1.07 ± 0.2	NS
Serum urea (mg/dl)	43.8 ± 10	43.6 ± 10	45.3 ± 9	NS
Estimated GFR ml/min/1.73 m ²	68.4 ± 12.7	69 ± 13	64.6 ± 10.7	NS
Total serum calcium (mg/dl)	9.69 ± 0.43	9.67 ± 0.41	9.83 ± 0.50	0.06
Serum albumin (g/dl)	4.26 ± 0.33	4.27 ± 0.31	4.23 ± 0.47	NS
Diabetes (%)	14	14.2	12.1	NS
Dyslipidaemia (%)	27.4	27	30	NS
Ischaemic event (%)	9.7	9.8	9	NS

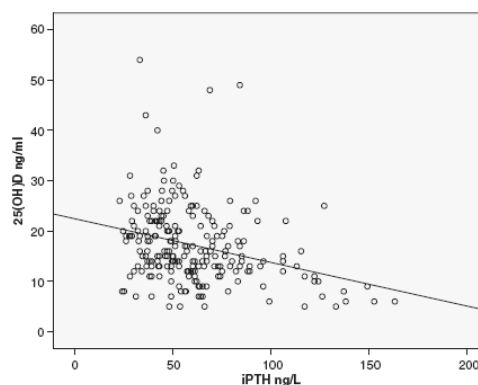
Dyslipidaemia: total cholesterol >240 and/or LDL cholesterol >160 mg/dl or on statin treatment.

Estimated GFR: MDRD formula: $170 \times [P_{cr}]^{-0.999} \times [Age]^{-0.176} \times [0.762 \text{ if female}] \times [1.180 \text{ if black}] \times [SUN]^{-0.170} \times [Alb]^{0.318}$.

P_{cr} , serum creatinine concentration (mg/dl); SUN, serum urea nitrogen concentration (mg/dl); Alb, serum albumin concentration (g/dl); BP, blood pressure; GFR, glomerular filtration rate.

**Fig. 1.** Distribution of serum 25(OH)-D levels.

values were 138.8 ± 14.3 and 80 ± 7.4 mmHg for systolic and diastolic BP, respectively, and 46% of patients were on antihypertensive medication. The mean serum 25(OH)-D levels were 17.2 ± 7.5 ng/ml (interval 5–54). The distribution of 25(OH)-D levels are represented in Figure 1, and 86% had hypovitaminosis. The mean iPTH was 60 ± 26 pg/ml (32% had iPTH >65 pg/ml, the upper normal limit), with a mean corrected Ca: 9.7 ± 0.43 mg/dl (8.3–11.5). The estimated glomerular filtration rate was 68.4 ± 12.7 ml/min/1.73 m². The clinical and biochemical characteristics classified by 25(OH)-D status are listed in Table 1. In the univariate analysis, only BP (systolic and diastolic) and iPTH values showed significant differences. Patients with hypovitaminosis had higher BP levels and

**Fig. 2.** Correlation between 25(OH)-D and iPTH values ($r = -0.3$; $P < 0.001$).

higher iPTH. Figure 2 represents the correlation between 25(OH)-D and iPTH values ($r = -0.3$; $P < 0.001$).

As antihypertensive treatment modifies BP, the results are also represented according to this variable. Figure 3A and B represents the correlation between BP (systolic and diastolic) and 25(OH)-D levels, splitting the sample according to whether patients were on antihypertensive treatment or not. This correlation is observed in both groups, though slightly higher in the non-treated group.

Table 2 shows the association of BP with different clinical and biological variables. We wish to point out that systolic BP was significantly associated with low 25(OH)-D levels ($r = -0.153$, $P = 0.018$ when analysed as continuous variables). Diastolic BP was found to be associated with 25(OH)-D ($r = -0.152$; $P = 0.019$ when analysed as continuous variables), iPTH, age, body mass index,

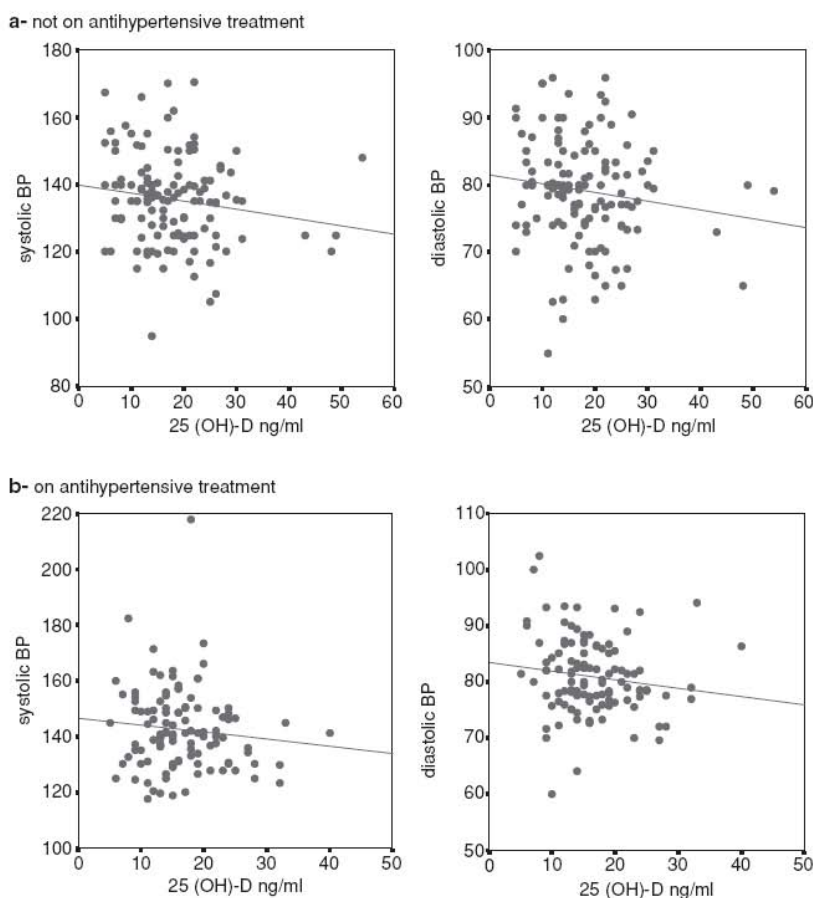


Fig. 3. Correlation between blood pressure (systolic and diastolic) and 25(OH)-D levels. Complete linear regression equation for the entire population: systolic BP = $143.7 - 0.29 \times 25(\text{OH})\text{-D}$ ($P = 0.018$); diastolic BP = $82.5 - 0.15 \times 25(\text{OH})\text{-D}$ ($P = 0.019$). The graph splits the sample into groups (A) and (B), according to whether patients received antihypertensive treatment.

antihypertensive treatment, diabetes and previous ischaemic event.

In the multivariate analyses (Table 3), low 25(OH)-D levels were significantly and independently associated with a 6.6 mmHg increase in systolic BP (95% CI: 1.5–11.6) after controlling for the other variables ($F = 3.9$; $P = 0.000$; r^2 corrected = 0.092). This association was lost in relation to diastolic BP, although other variables such as age and diabetes maintained the association.

Discussion

The results of the present study suggest an inverse association between serum 25(OH)-D levels and BP. Although a direct cause–effect cannot be extrapolated from this kind of observational studies, several arguments make this inverse association plausible. Furthermore, the persistence of the association after adjusting for confounding factors in the multivariate analysis strengthens the results.

Data from epidemiological studies suggest that conditions that decrease vitamin D synthesis in the skin, such as dark skin and living in temperate latitudes, are associated with increased prevalence of arterial hypertension [18]. Also, a seasonal variation in BP has been shown, peaking in winter and falling in summer [21]. Although Spain is a sunny country, our results demonstrate a high prevalence (86%) of hypovitaminosis D among the population over 64 years of age, at least in winter. Other studies in Spanish samples have reported similar results [22].

Several potential mechanisms can explain the association of vitamin D deficiency with higher BP. Although the relationship between circulating levels of vitamin D and renin activity linkage was previously suggested in essential hypertension studies [23], it has just recently been demonstrated that 1,25(OH)₂-D directly modulates the renin–angiotensin system [16].

Other potential mechanisms could be related to the effects of vitamin D on vascular smooth muscle cell growth, inflammation and thrombosis [24]. In addition, *in vitro*

Table 2. Variables associated with systolic and diastolic BP in the univariate analysis

Variables associated	Systolic BP		Diastolic BP	
		P-value		P-value
Hypovitaminosis D				
Yes	139.9 ± 14	0.002	80.4 ± 7	0.05
No	131.6 ± 11		77.7 ± 6	
Obesity				
Yes	140.7 ± 12.4	0.06	81.7 ± 6.4	0.01
No	137.1 ± 14.6		79.1 ± 7.6	
iPTH	<i>r</i> = 0.06	NS	<i>r</i> = 0.155	0.017
Sex				
Women	138.3 ± 15	NS	80 ± 7	NS
Men	139.3 ± 13		79.9 ± 7.8	
Age	<i>r</i> = 0.1	NS	<i>r</i> = -0.123	0.05
Antihypertensive treatment				
Yes	142.4 ± 14	0.001	81 ± 6.8	0.05
No	135.5 ± 13		79.1 ± 7.7	
Diabetes				
Yes	142 ± 13	0.1	77.2 ± 7.8	0.02
No	138.2 ± 14		80.4 ± 7.2	
Dyslipidaemia				
Yes	141.1 ± 15	NS	78.7 ± 6.8	NS
No	137.8 ± 13.8		80.4 ± 7.5	
Ischaemic event				
Yes	135.9 ± 19	NS	76.6 ± 7.7	0.02
No	139 ± 14		80.3 ± 7.3	

iPTH, intact parathyroid hormone; BP, blood pressure.

Table 3. Associations of several variables with systolic and diastolic blood pressure, respectively, in multiple linear regression analyses

Systolic BP	B	Sig	95.0% Confidence interval for B	
			Lower bound	Upper bound
Hypovitaminosis D	6.5	0.011	1.5	11.6
Antihypertensive treatment	5.5	0.003	1.9	9.2
Dyslipidaemia	4.4	0.031	0.4	8.4
Age	0.16	0.336	-0.1	0.5
Diabetes	2.1	0.417	-3	7.3
Ischaemic event	-5.1	0.101	-11.2	1.0
Obesity	2.2	0.270	-1.7	6.2
Sex	-2.8	0.18	-6.5	0.7

Diastolic BP	B	Sig	95.0% Confidence interval for B	
			Lower bound	Upper bound
Hypovitaminosis D	2.2	0.096	-0.4	4.9
Antihypertensive treatment	1.6	0.097	-0.2	3.5
Dyslipidaemia	-0.9	0.383	-3	1.1
Age	-0.2	0.041	-0.3	-0.008
Diabetes	-3.1	0.025	-5.8	-0.3
Ischaemic event	-2.6	0.103	-5.9	0.5
Obesity	2	0.059	-0.07	4.1
Sex	-0.8	0.411	-2.7	1.1

studies have suggested that vitamin D can regulate the activity and expression of the type A natriuretic peptide receptor [17]. Finally, vitamin D deficiency is involved in secondary hyperparathyroidism, and parathyroid hormone has been proved to have unfavourable cardiovascular effects, promoting arterial hypertension, left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis [25].

Due to the wide prevalence of hypovitaminosis in the general population, it seems logical to introduce active measures to improve the situation. Nevertheless, the effects of increasing vitamin D levels on BP have been a matter of conflicting results. A controlled clinical trial found that exposure to UVB radiation three times weekly for 6 weeks during the winter increased serum 25(OH)-D levels and significantly decreased 24-h ambulatory BP by an average of 6 mmHg [26]. A combination of 800 IU/day of vitamin D and 1200 mg/day of calcium for 8 weeks significantly decreased systolic BP in elderly women by 9% compared to calcium alone [27]. Nevertheless, in other studies, supplementation with 400 IU/day or a single dose of 100 000 IU of vitamin D did not significantly lower BP in elderly people over the following 2 months [28]. In this way, a recent prospective 10-year follow-up study found that intakes of low fat dairy products, calcium and vitamin D supplements were each inversely associated with risk of hypertension. Nevertheless, as the authors state, this association was diet related and lost in individuals who took calcium and vitamin D supplements [29].

Results of cross-sectional analysis of 'dietary vitamin D intake' and BP have also been conflicting [30,31]. Forman *et al.* examined the association between intake of vitamin D and the risk of incident hypertension among participants of three large and independent prospective cohorts: Nurses Health Study I, Nurses Health Study II and Health Professionals' Follow-up Study; and no association was found [32]. In contrast, the same author, in a more recent study [15], prospectively analysed the association between 'measured plasma 25(OH)-D' or 'predicted' 25(OH)-D levels and risk of incident hypertension in a subgroup of the two previous prospective cohort studies concluding that plasma 25(OH)-D levels were inversely associated with risk of incident hypertension.

These results can be coherent with the minimal amount of vitamin D contained in a normal diet, and the small contribution of vitamin D intake to circulating 25(OH)D levels [33]. In our study, hypovitaminosis D was not related with dietary habits or calculated vitamin D ingestion. In fact, the only determinant of serum 25(OH)-D levels was sun exposure [19].

Independently from BP effects, considerable clinical interest has also focussed on the effects of vitamin D on the cardiovascular system in general. Several clinical studies suggest that low 25(OH)-D levels increase the risk of a cardiovascular event in the general population [13,14,34,35]. Similar results have been observed in chronic renal failure patients [36-38]. In the same way, observational studies in dialysis have described a better survival in patients treated with vitamin D derivatives [36,39,40]. All this evidence suggests that vitamin D has a protective role in the cardiovascular and renal systems. In our study, we did not observe an association between 25(OH)-D and the presence of a previous clinical ischaemic event. This may be due to the cross-sectional design and the bias of the study population analysed. It is important to bear in mind that these results were obtained in a selected group of people with good functional capacity (96% had a Barthel scale >90). In a recent study by Wang *et al.* [14] that reported data on 1739 Framingham Offspring Study participants without

prior cardiovascular disease, after a follow-up of 5.4 years, they observed that vitamin D deficiency was associated with incident cardiovascular events. Interestingly, this association was observed in participants with hypertension but not in normotensives.

Our study has some important limitations as it is merely a cross-sectional analysis, and the possibility that vitamin D deficiency may act as a 'marker' of a non-specific illness rather than directly determine the hypertensive state cannot be ruled out. Nevertheless, the cohort studied represents a selection of the healthy population over age 64, as chronically ill and institutionalized patients were excluded. Our strengths include the strict protocol of BP measurements and the absence of seasonal fluctuations of vitamin D, as all samples were collected within a 3-month period. This is of utmost importance as that the seasonal fluctuation of 25(OH)-D is well known.

In conclusion, we have found that there is a high prevalence of hypovitaminosis D in the elderly population in our reference area, and that serum 25(OH)-D levels are inversely correlated with BP. Supplemental measures to prevent hypovitaminosis D in this population should be taken, not only to protect the skeletal system but also for the possible beneficial effects on cardiovascular and BP regulation, although further research is needed in this area.

Acknowledgements. We thank the professionals in the BHAs that collaborated in the project, the nursing staff, whose technical assistance has been invaluable, the Laboratory of the Consorci Sanitari de Terrassa, Dr Suarez D from the Epidemiology Unit, UDIAT-CD and especially all of the individual participants for their consideration and patience. Italfarmaco SA bears the expenses of biological determinations.

Conflict of interest statement. None declared.

References

- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353–373
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805–806
- Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ et al. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 204–205
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–676
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469–474
- Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 907–917
- Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer* 2002; 94: 272–281
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362–371
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252–261
- Chiu KC, Chu A, Go VL et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–825
- Martins D, Wolf M, Pan D et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159–1165
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340–1349
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063–1069
- Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–238
- Chen S, Ni XP, Humphreys MH et al. 1,25 dihydroxyvitamin d amplifies type a natriuretic peptide receptor expression and activity in target cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 329–339
- Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150–156
- Vaqueiro M, Barè ML, Anton E et al. Evaluation assessment of the cut-off point of vitamin D in the population older than 64 years old. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 648–650
- Levey AS, Bosch JP, Greene T et al. Modification of Diet Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470
- Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens* 1993; 11: 1267–1274
- Gonzalez-Clemente JM, Martinez MJ, Miñarro A et al. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 641–645
- Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649–654
- Mitsuhashi T, Morris RC Jr, Ives HE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1889–1895
- Amann K, Törnig J, Flechtenmacher C et al. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043–2048
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709–710
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–1637
- Pan WH, Wang CY, Li LA et al. No significant effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and calcium metabolism in elderly Chinese. *Chin J Physiol* 1993; 36: 85–94
- Wang L, Manson JE, Buring JE et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; 51: 1073–1079
- Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. The association of intakes of vitamin D and calcium with blood pressure among women. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 135–142
- Jorde R, Bonna KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1530–1535
- Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC et al. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005; 46: 676–682

33. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L *et al.* Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247: 260–268
34. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM *et al.* Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 559–563
35. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 722–724
36. Wolf M, Shah A, Gutierrez O *et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004–1013
37. Chonchol M, Cigolini M, Targher G. Association between 25-hydroxyvitamin D deficiency and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with mild kidney dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 269–274
38. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE *et al.* Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397–403
39. Teng M, Wolf M, Lowrie E *et al.* Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–456
40. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA *et al.* Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–1865

Received for publication: 8.6.09; Accepted in revised form: 17.8.09

Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 509–513

doi: 10.1093/ndt/gfp504

Advance Access publication 25 September 2009