



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
FACULTAD DE MEDICINA

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VITAMINA D Y SU ASOCIACIÓN CON PTH Y DMO EN UNA POBLACIÓN DE INDIVIDUOS SANOS DEL ESTADO DE MÉXICO.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA

L.N. ANNARELLA R. C. BARBATO DOSAL

TUTORA

DRA. PATRICIA CLARK
UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA, HIMFG-UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la concentración de Vitamina D en población mayor de 14 años en una población de individuos sanos del Estado de México y asociarla con los niveles de PTH intacta y DMO.

Metodología: Estudio Transversal analítico en donde se recolectaron consentimientos informados, cuestionarios aplicables y se tomaron muestras de sangre para la determinación de 25(OH)D y PTH así como determinación de DMO usando absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) en una muestra no probabilística de 585 individuos buscando equilibrio y representatividad, dividiendo a la población obtenida de la UAEM (Universidad Autónoma del Estado de México), por estratos menores de 25 años, de 25 a 50 años y mayores de 51 años.

Resultados: Se reportan estadística descriptiva con $X \pm DS$ en variables continuas y proporciones con IC95% para variables categóricas con el programa SPSS versión 17.0. En 308 (54.1%) mujeres y 249 (45.9%) hombres con un promedio de edad de 41.44 (± 15.09), 40.19 (38.15-42.23) en hombres y 42.68(40.99-44.37) en mujeres. El 27.6% de los hombres reportaron un trabajo de oficina y la mayoría de las mujeres amas de casa en un 34.7%. El 39.5% de la población se clasificó con Sobrepeso y el 21.0% con Obesidad. El 43.6% de la población total, tuvo valores $< 20 \text{ ng/mL}$ clasificados por la IOM (2011) como deficiente (12 a 20 ng/ml ó 30 a 50 nmol/L) igual que Heaney et al. en 2004 (20-37.5 hasta 40 nmol/L) y solo el 9.6% presentaron valores $< 30 \text{ ng/mL}$ Definiendo la concentración sérica normal de VD como $> 30 \text{ ng/mL}$, el 12.3% de los mayores de 51 años fueron normales así como el 7.4% entre 30 y 50 años y el 11% en el grupo entre 14 y 29 años.

En los resultados de PTH el 96.4% de la población mayores de 51 años presentó concentraciones entre 11-62 pg/mL y solo el 5.6% de la población una concentración alta, mayor a 62 pg/mL.

Los sujetos con deficiencia tuvieron relación inversa leve con las concentraciones de PTH ($p < 0.01$) en los sujetos con concentraciones entre 20 a 29 ng/mL una relación no significativa de 0.122. En cuanto a la relación con DMO los valores de normalidad se concentran entre los 20 a 40 años de edad más claramente en columna (L1-L4) a comparación de trocánter, cadera y fémur.

Conclusiones: El estudio proporciona información sobre las concentraciones séricas de 25(OH)D en población mexicana. Lo cual puede orientarnos para relacionar esta concentración como indicador en la salud ósea y determinante en la fragilidad ósea en nuestra población. La asociación de la concentración de VD con la deficiencia e insuficiencia de esta vitamina, igual que en otros estudios poblacionales reportados en diferentes partes del mundo dependerán de la región (latitud), fisiología, genética, exposición solar y alimentación. La relación entre las concentraciones séricas de VD y mineralización ósea no son determinantes en este estudio.

TABLA DE CONTENIDO

1.	Marco Teórico	5
1.1	Historia de la Vitamina D.....	5
1.2	Fisiología de la vitamina D	8
1.3	Metabolismo	8
1.4	Fisiopatología.....	13
1.5	Biología ósea	15
1.5.1	Micronutrientes y oligoelementos importantes en el remodelado óseo.	19
1.6	Fuentes de Obtención de Vitamina D	21
1.6.1	Obtención por exposición solar.	21
1.7	Pigmentación	22
1.8	Dieta.....	23
1.8.1	Recomendaciones de ingesta	25
2	Antecedentes	27
2.1	Niveles séricos recomendados de vitamina D.....	27
2.2	Densidad Mineral Ósea.....	29
2.3	Relación de Vitamina D, PTH y DMO	30
3	ESTUDIOS DE CONCENTRACIONES DE [25 (OH)D] EN POBLACIONES.....	34
4	Planteamiento y justificación del proyecto:	49
5	Pregunta de Investigación.....	50
6	Hipótesis estadística:	51
7	Hipótesis conceptual	51
8	Objetivos.....	51
8.1	Primario	51
8.2	Secundarios.....	51
9	Metodología.....	51
9.1	Diseño del Estudio.....	51

9.2	Universo de Estudio	51
10	Procedimientos	52
10.1	Reclutamiento de Pacientes y Características Demográficas.	52
10.2	Estudios clínicos y de gabinete.....	53
10.3	Densidad Mineral ósea	54
10.4	Consideraciones Éticas.	55
10.5	Modelo Conceptual de Variables esto va en marco teórico	55
10.6	Operacionalización de las variables:	56
10.7	Análisis Estadístico. Tamaño de Muestra pasar a análisis estadístico.....	60
10.8	Análisis Descriptivo:	60
11	Resultados.....	60
11.1	Estadísticos descriptivos	61
11.1.1	Demográficos de población:	61
12	Discusión.....	71
13	Conclusiones.	76
14	Anexo. Encuesta de la Cohorte.	78
15	Alteraciones óseas	81
16	Bibliografía	94

Abreviaturas:

- **PTH:** Hormona paratiroidea por sus siglas en inglés Parathyroid Hormone.
- **PTHi:** Hormona paratiroidea intacta
- **DMO:** Densidad mineral ósea.
- **VD:** Vitamina D.
- **25(OH)D:** vitamina D.
- **D³:** Colecalciferol.
- **D²:** Ergo calciferol.
- **DBP:** Proteína transportadora de Vitamina D.
- **Calcidiol 25-hidroxivitamina D.**
- Citocromo P 450 vitamina D-25 hidroxilasa.: *CYP27A1*.

Figuras:

- **Fig 1.** Niños con Raquitismo
- **Fig 2.** Terapia de UV
- **Fig 3.** Síntesis de VD
- **Fig 4.** Cambios Metabólicos VD
- **Fig 5.** Balance de Calcio en hueso
- **Fig 6.** Estructura ósea. 1918
- **Fig 7.** La Influencia VD en hueso
- **Fig 8.** Diagnóstico DMO.

1. MARCO TEÓRICO

Historia de la Vitamina D

A mediados de 1600's muchos de los niños que vivieron en ciudades muy pobladas e industrializadas del norte de Europa, desarrollaron una deformación ósea severa que se caracterizó por el retardo en el crecimiento, alargamiento de los huesos largos en las epífisis, deformación de las piernas, columna encorvada, una caja torácica protuberante y músculos débiles y sin tono. La figura 1, ilustra la sintomatología descrita.

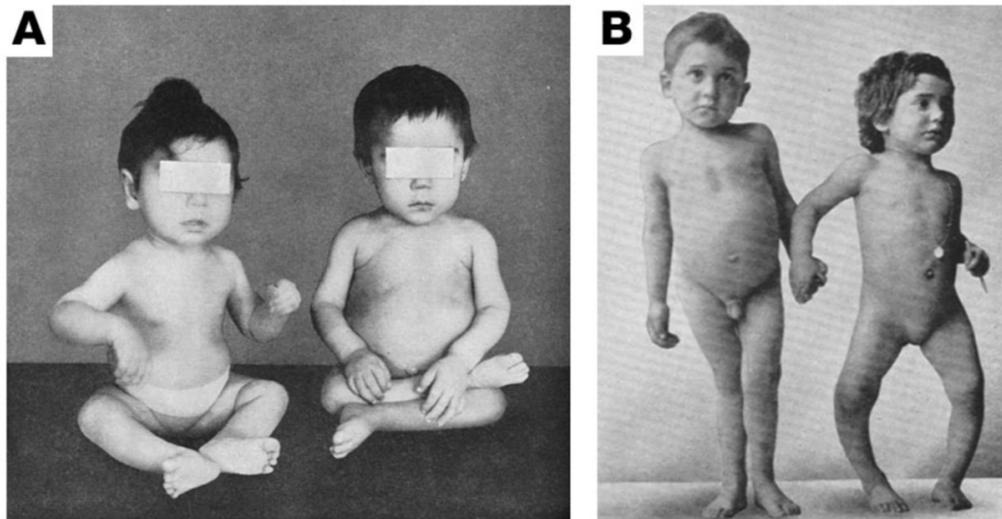


Figura 1. Niños con Raquitismo [1]

A pesar de que esta enfermedad, descrita por los historiadores desde el siglo II D.C., no se volvió un problema de salud hasta después de la industrialización del norte de Europa en el siglo XVII.

Para 1822, el Dr. Sniadecki reconoció la importancia de la exposición al sol para la prevención y cura del raquitismo. En la mitad del siglo XIX estudios de autopsia hechos en Boston y Leiden en Holanda, mostraron que del 80 al 90% de los niños tenían raquitismo. En 1889 la Sociedad Medica inglesa condujo un estudio epidemiológico que confirmó las observaciones previas sobre la incidencia de raquitismo y su alta prevalencia en ciudades industrializadas de Gran Bretaña que se compararon con distritos rurales de Highland. Sin embargo, no fue suficiente para relacionarlo con la exposición al sol. Un año después Palm en 1890 concluye en otro

estudio lo mismo además de que se dieron cuenta que esta enfermedad era rara en ciudades de bajos recursos como China, Japón y la India en comparación con niños de clase media y pobre de las Islas Británicas. Basado en esto, este mismo año ya se promovía sistemáticamente el uso de baños de sol para su prevención.^[2] Para 1919 el uso de radiación con lámparas de mercurio o de carbón 3 veces a la semana, fue propuesto como un tratamiento efectivo, ya que se demostró que aumentaba la mineralización del esqueleto especialmente en las terminaciones de los huesos largos.^[2]

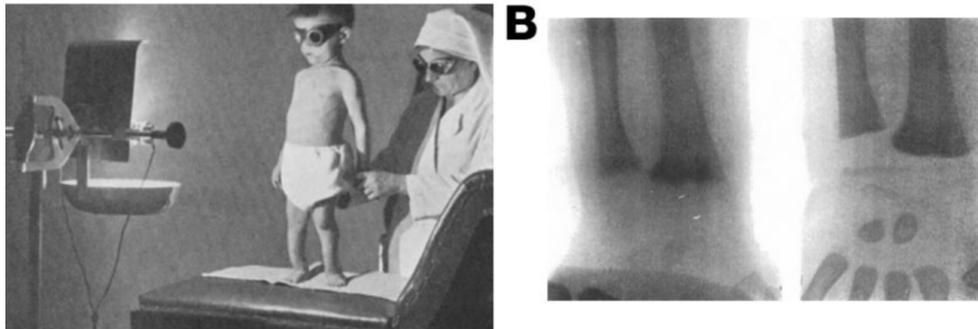


Figura 2. Terapia UV en 1920 de un niño con diagnóstico de Raquitismo, en la fotografía de derecha a izquierda, niño expuesto a radiación. B. Raquitismo en la muñeca/mano foto izquierda y misma mano después del tratamiento de una hora 2 veces por semana durante 8 semanas, derecha.^[3]

En 1827, Bretonneau reportó el raquitismo agudo de un niño de 15 meses que trataron con aceite de hígado de bacalao y notaron la recuperación de manera muy rápida por lo que iniciaron las investigaciones sobre los aceites de pescado y mamíferos marinos, así como la exposición al sol para el tratamiento del raquitismo. En 1918, Sir Edward Mellanby en Inglaterra, previno el raquitismo al alimentar cachorritos de perro, encontrando sustancias que prevenían el raquitismo como la carne, leche y aceite de hígado de bacalao^[4]. En 1922, McCollum se dio cuenta que existía un “factor antirraquítico” parecido a la vitamina A distinguiéndola por la oxidación de ésta, en el aceite de hígado de bacalao y llamo a esta nueva vitamina liposoluble como vitamina D. Para entonces ya estaba identificado por Huldschinsky en 1919 que la radiación con UV, algunos alimentos y aceites tenían una actividad antirraquítica idéntica al aceite de hígado de bacalao. Posteriormente se aisló el 7 - dehydrocholesterol D³ de la piel de los cerdos y se distinguió de la vitamina D producida por levaduras con las que se alimentaba a los pollos llamada vitamina D² ^[2]. Mas tarde, el descubrimiento de la estructura bioquímica

de la vitamina D permite el entendimiento científico y la importancia del sol y la vitamina D en la dieta para prevenir su deficiencia. [5]

Durante el Siglo XVIII y XIX, el aceite de hígado de Bacalao fue usado como cura y prevención del raquitismo y de igual forma Steenbock y Black en 1924 vieron que la radiación de algunos alimentos compartía estas propiedades antirraquíticas. Para 1930, la adición de provitamina D² a la leche (Figura 3. Síntesis de vitamina D y otros compuestos a partir del colesterol) seguida por radiación ultravioleta se volvió una práctica industrial en Estados Unidos y Europa que a excepción de intoxicaciones registradas en los años 40 y 50 resultó ser una práctica efectiva hasta nuestra época. [6]

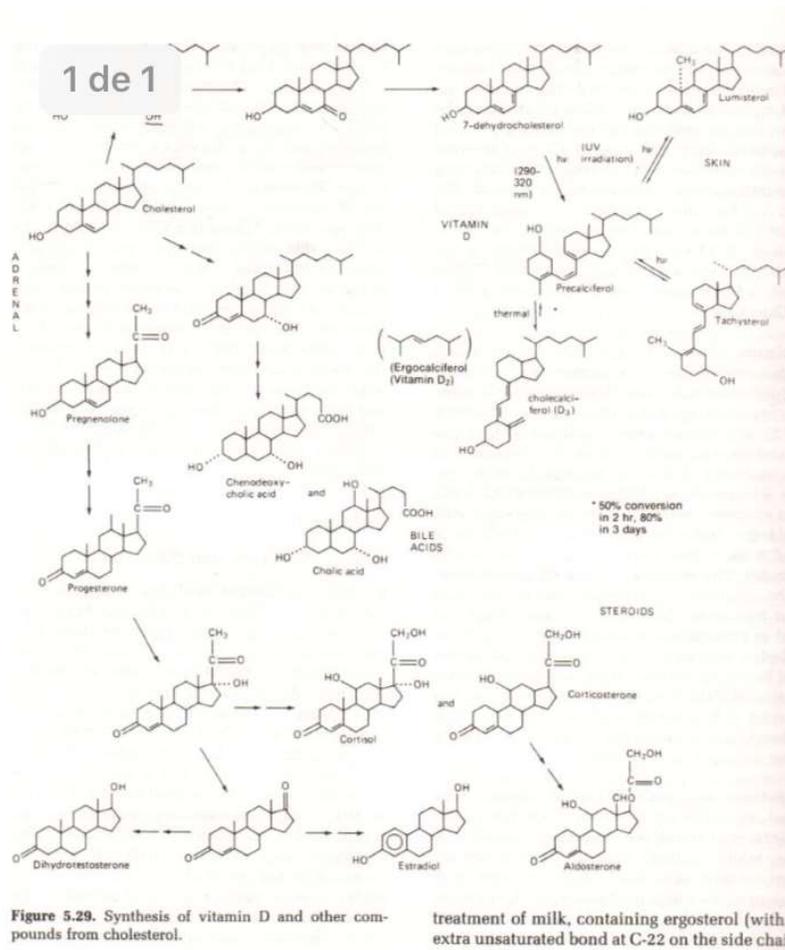


Figura 3. Síntesis de vitamina D y otros compuestos a partir del colesterol. [7]

La vitamina D es uno de los principales reguladores de la homeostasis de calcio en el cuerpo. La molécula activa de la vitamina D se produce por una serie de reacciones de hidroxilación

en el hígado y el riñón. Su acción más conocida es aumentar la absorción de calcio y fosfato para mantener la concentración normal en la circulación de ambos minerales, además de participar en la formación de hueso para su mineralización.

Desde el siglo XVII, sabemos las consecuencias de la deficiencia de esta vitamina por falta de exposición al sol, ingestión deficiente o mala absorción. El raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos por deficiencia, son enfermedades que tienen entre otras causas: hipofosfatemia, resistencia a la acción de la PTH en el riñón y alteraciones hereditarias o iatrogénicas de la mineralización. La insuficiencia deriva en hiperparatiroidismo con aumento del recambio óseo, y se conoce hoy que esta insuficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para la presencia de fracturas en niños y adultos.^[8]

La insuficiencia de esta vitamina según algunos reportes es capaz de inhibir la proliferación e inducir la diferenciación terminal de una variedad de células normales y células de cáncer modulando al sistema inmune, potenciando la secreción de insulina y actuando en el sistema de renina/angiotensina.

Actualmente los compuestos activos de la vitamina D, se utilizan para el tratamiento de la hiperproliferación de la piel y psoriasis. Existe evidencia de que enfermedades como cáncer de colon, enfermedad crónica del corazón, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, hipertensión, susceptibilidad a infecciones, esclerosis múltiple, miopatía relacionada a la hipovitaminosis, además de osteoporosis, se modifican positivamente con la suplementación de sus derivados.^[9]

Actualmente no tenemos estudios epidemiológicos que nos permitan conocer el estado de nutrición en vitamina D, por lo tanto, tampoco la incidencia de enfermedades relacionadas con su deficiencia. El presente estudio esboza el estado nutricional de vitamina D en una muestra de personas sanas por edad y sexo de 14 a 65 años en el estado de México.

Fisiología de la vitamina D

Metabolismo

La disponibilidad de la vitamina D se da normalmente a partir de nuestros tejidos y se sintetiza en la piel por la influencia de los rayos ultravioleta, su mecanismo de acción es principalmente de hormona esteroide o bien un secosteroide liposoluble con función endócrina. Esta hormona es llamada calcitriol o vitamina D activa después de que el cuerpo la metaboliza. Es conocida

por su efecto benéfico en el hueso y por su papel determinante en la eficiente utilización y absorción de Calcio dietético que, a su vez, es utilizado para la mineralización del hueso. La absorción de la vitamina D exógena, se lleva a cabo en un 90 a 95% en el intestino delgado, donde posteriormente se incorpora a las sales biliares y quilomicrones hasta llegar al hígado a través del sistema linfático.

Las bajas concentraciones de calcio en suero dan como resultado un balance negativo de calcio, estimula la secreción de hormona paratiroidea, que a su vez mantiene las concentraciones de calcio en suero por pérdida ósea aumentando el recambio óseo lo que aumenta el riesgo de fracturas. ^[10]

El descubrimiento de la estructura bioquímica de la vitamina D en 1930, permite estudiar factores determinantes en su síntesis y metabolismo, tal como la influencia del sol y la importancia de la dieta ^[1, 11].

La vitamina D o Colecalciferol (vitamina D sin subíndice se refiere tanto a la vitamina D³, D² o a sus metabolitos) se presentan en dos formas principales:

1. Vitamina D³ o colecalfiferol. Forma encontrada en animales.
2. Vitamina D² o ergocalciferol.

Ambas formas difieren solo por la presencia del grupo metilo en el carbón 24 y un doble enlace entre el carbón 22 y 23 de la cadena de la vitamina D². Ambas se manejan de la misma forma en el cuerpo, pero hay autores que afirman que la D² es menos potente en el cuerpo humano sin embargo ambas son sintetizadas a partir del esterol.

La vitamina D², encontrada en las levaduras y plantas, así como la D³ que se encuentra en el aceite e hígado de pescado y la vitamina sintetizada en la piel (por un proceso no enzimático catalizado por la energía solar UV a partir del 7-dehidrocolesterol y formar una provitamina y posteriormente colecalfiferol o vitamina D³) tienen esencialmente la misma potencia biológica en los humanos.

La absorción intestinal requiere la presencia de ácidos biliares y ocurre en el yeyuno y el íleon, donde se absorbe en la mucosa intestinal que es transportada al hígado por el sistema linfático de quilomicrones igual que los triacilglicéridos y el colesterol. La vitamina se libera de los quilomicrones y lipoproteínas en el hígado con la ayuda de las proteínas transportadoras.

Una vez que esta vitamina entra a la circulación se unen a la proteína transportadora de Vitamina-D (DBP) (grupo específico de proteínas transportadoras por su nombre en inglés:

Vitamin D binding protein) ya sea para disponibilidad o almacén, donde el citocromo P 450 vitamina D-25 hidroxilasa (CYP27A1) introduce un carbón OH 25 para transformarla en 25 hidroxivitamina D o Calcidiol y se libera a plasma. Las concentraciones de 25-OH-D³ están relacionadas con el tamaño del hígado.

Ésta molécula entra a la circulación posthepática o suprahepática, en plasma se transporta con otra DBP (α 1-globulina), también conocido como componente específico de grupo (Gc). El pulmón y las paratiroides son los dos órganos blancos que entran primero en contacto con este metabolito, después serán el hueso y los riñones en donde la forma 25-OH es activada como respuesta a los cambios de las concentraciones de calcio donde prácticamente se consume todo este sustrato para la producción de calcitriol que es la principal forma activa de vitamina D tal como se muestra en la figura de abajo. Después de su activación la vitamina se metaboliza y se excreta por la bilis y el 3% por la orina.

Las concentraciones de Vitamina D en su forma 25[(OH)D] son el principal indicador de la contribución combinada de la síntesis por la piel y de su ingestión dietética. [12, 13]

La molécula en el hígado para la producción de calcidiol y la producción cutánea de vitamina D³ o la ingestión de vitamina D resultan siempre en el incremento de los niveles circulantes de 25 hidroxivitamina D (forma que se utiliza para determinar si un paciente tiene deficiencia de vitamina D o se encuentra intoxicado por ésta vitamina) ya que la producción de calcidiol es sustrato para producir el calcitriol, forma activa de la vitamina D. [14]

El rol crítico en el hueso y la homeostasis de calcio se puede ver en estudios cinéticos en donde se ha determinado que la absorción de calcio en mujeres adultas es en promedio = 25% de la ingestión diaria de 1300 mg. Que la absorción depende del almacén en suero y su distribución depende de las necesidades. En una mujer adulta la cantidad de calcio se deposita en el hueso dependiendo de su formación (Vo+) que es igual a la cantidad liberada debido a la reabsorción de hueso (Vo-) en el retorno ósea.

Además de la producción en riñón, existe evidencia de otros tejidos y células como los macrófagos activados, osteoblastos, queratinocitos, próstata, colon y mama, e incluso los granulomas que también tienen la actividad de la 1- α hidroxilasa y por tanto tienen la habilidad de producir la 1,25 (OH)₂ D, aunque esta producción extra renal parece no jugar papel alguno en la homeostasis del calcio en condiciones normales. [15]

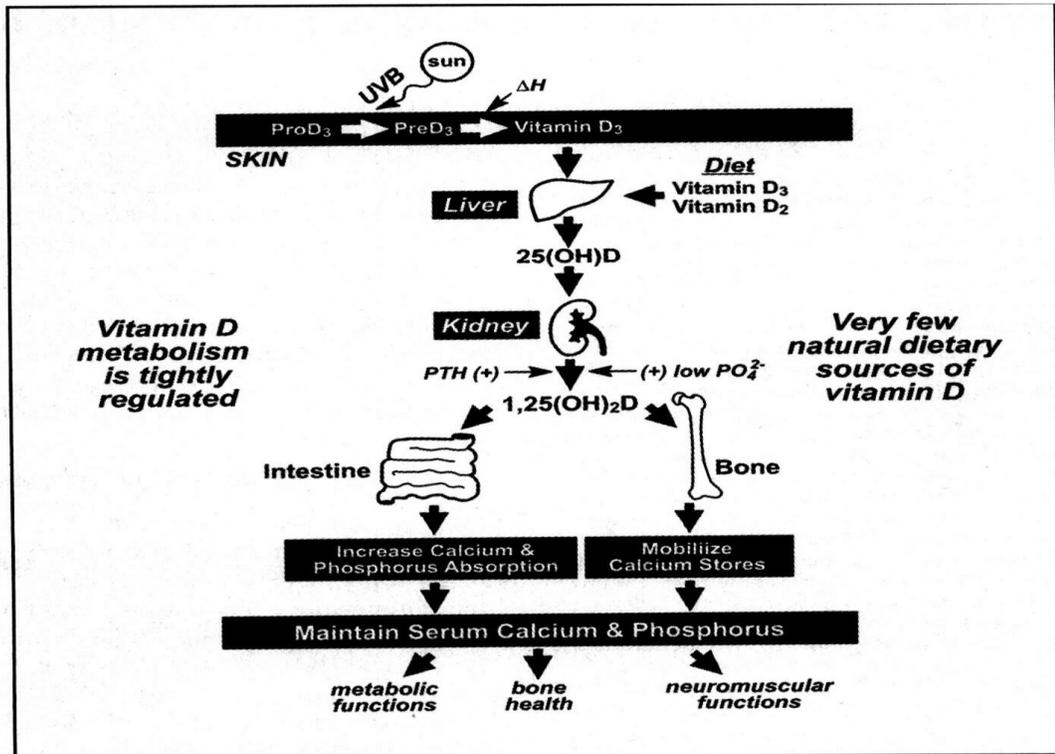


Figura 4. Cambios metabólicos generales de las principales formas de Vitamina D en el organismo. [16]

Los niveles en suero de la [25(OH)D] reflejan el resultado de la síntesis hepática y de la ingestión dietética, su medición es el estándar clínico con mayor sensibilidad diagnóstica. Cuando los niveles de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) en plasma permanecen crónicamente por debajo de 20 nmol/ml (10ng/ml) el esqueleto es el primer órgano que muestra signos de deficiencia. La deficiencia de vitamina D puede encontrarse en varias etapas de la vida causando osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario el cual provoca, pérdida de hueso, fragilidad del tejido y aumenta el riesgo de fracturas. [17]

El hueso, el intestino y el riñón juegan un rol crítico en la homeostasis del Calcio. El calcio al absorberse es almacenado en el hueso y se distribuye a otros tejidos o funciones fisiológicas, dependiendo del requerimiento.

En la figura 5 se grafica el retorno óseo en balance, en donde una mujer adulta estable, deposita la calcio en hueso para su formación (V_{0+}) y este Ca^{++} es igual a la cantidad que se libera debido a la reabsorción (V_{0-}).

La pérdida de calcio a través de la orina y excreción fecal endógeno son iguales a la cantidad de calcio que se absorbió. (El calcio neto que se absorbió $V_a - V_f$) es igual a la pérdida de calcio urinaria. (V_u)

La homeostasis del calcio puede cambiar dramáticamente bajo ciertas condiciones fisiológicas y dietéticas.

Como ejemplo: Una joven de 22 años tiene una absorción eficiente de calcio y en balance, una niña de 13 años absorbe más eficientemente (38% vs 22% al día, al ingerir 1330 mg/d) excretando menos calcio en orina (100 vs 203 mg/d) y tiene un balance positivo (que refleja 282 mg/ d) es decir mayor formación que resorción. También se ha observado que una ingesta reducida de calcio puede aumentar la resorción ósea, aumentar la absorción de calcio eficientemente y reducir la pérdida renal de calcio.

Los cambios en la homeostasis del calcio se inducen al alterar los niveles de calcio dietario y suceden cambios en los niveles hormonales circulantes. Por ejemplo en la carga o deprivación de los niveles de regulación de la Vitamina D 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 (OH)²D).^[18]

Dentro de condiciones normales, la circulación endócrina de 1,25 OHD se produce principalmente en el riñón donde dos enzimas 25hidroxivitaminaD 1 α - hidroxilasa (*CYP27B1*) que produce 1,25 (OH)²D a partir de 25OHD y de aquí la 24 hidroxilasa (*CYP24A1*) que es el primer paso en la degradación de 1,25 OH²D que tienen balance para influenciar la cantidad de 1,25(OH)² D disponible para liberar en la circulación.

Los cambios en el calcio en suero pueden alterar la producción de PTH, la cual aumenta en nivel de hipocalcemia mientras que la PTH intracelular se suprime por hipocalcemia y aumenta la cantidad de PTH intacta disponible para secretarla.

En el hígado la VD se hidroxila con la 25-hidroxilasa para formar 25OHD que es un metabolito estable para medir el estatus de VD. En condiciones normales la hormona 1,25 (OH)²D se produce principalmente en el riñón en donde la acción de las dos enzimas 25 hidroxivitamina D, 1 α hidroxilasa (*CYP27B1*) que produce 1,25 (OH)²D a partir de 25 OHD y la 25 hidroxivitamina D, 24 hidroxilasa (*CYP24A1*) que es el primer paso para la degradación de 1,25 (OH)²D alcanza un balance para influenciar la cantidad de 1,25 (OH)²D disponible para liberarse en la circulación.^[19]

Los cambios en calcio sérico también alteran la producción de PTH. La secreción de PTH aumenta en segundos de presentar hipocalcemia mientras que la degradación intracelular de PTH se suprime rápidamente con hipocalcemia y aumenta la cantidad de PTH intacta

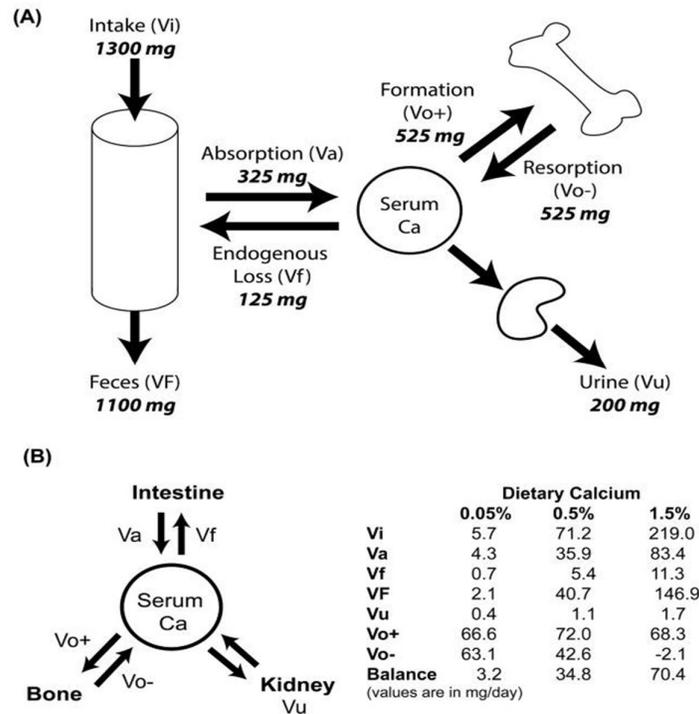


Figura 5 . Balance de Calcio en hueso y circulación sanguínea. [19]

disponible para su secreción en un tiempo de 30 minutos. Finalmente, la regulación transcripcional del gen PTH y la estabilización del mRNA PTH sucede en horas después de detectarse bajas concentraciones de calcio sérico.

Fisiopatología

En la vejez al tener una ingestión inadecuada de calcio, una absorción deteriorada, así como una deficiencia de vitamina D, puede resultar secundariamente a este hiperparatiroidismo. La vitamina D2 (calcitrol) no solamente es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo sino que ejerce un efecto inhibitorio de la síntesis de la hormona paratiroidea (PTH).

Esta deficiencia vitamínica junto con el hiperparatiroidismo secundario no solo contribuye a la pérdida de hueso y aumentan la fragilidad ósea, sino que causan daño que aumento con el riesgo de caídas en esta etapa de la vida. [15]

La PTH tiene funciones críticas relacionadas con la resorción de calcio y la reabsorción de calcio renal. Adicional a esto, cuando hay ausencia de calcio en la dieta los niveles de PTH aumentan y se asocian con aumento de absorción de calcio durante periodos de baja ingestión de calcio. Sin embargo, a su vez el efecto de reabsorción de calcio por la influencia de la PTH

es regulado por metabolismo y control de concentraciones séricas de vitamina D (1,25 (OH)2D)

La PTH estimula la expresión del gen *CYP27B1* uniéndose a la superficie del receptor aumentando la producción de AMPc y activando la respuesta de AMPc del elemento CREB (factor de transcripción) 1,25 (OH)2D es un supresor potente de la expresión del gen PTH así como de la expresión de *CYP27B1* permitiendo retroalimentación a su propia producción.

Muchas hormonas además de la PTH influyen en la homeostasis de calcio. La caída de estrógenos tiene muchos efectos en el balance de calcio en mujeres post menopáusicas, aumentando la reabsorción de hueso, reduciendo la absorción de calcio aumentando la pérdida de calcio urinario. Estas concentraciones de bajos estrógenos se asocian con niveles de suero de 1,25 OH2D. Otros estudios sugieren la caída de 1,25 (OH)2D es por los niveles bajos de VDR sin embargo no en todos los estudios se reporta igual.

El tejido óseo constituye un sistema con una matriz mineralizada y una fracción celular muy activa. Este tejido da soporte, protección a las partes blandas, sustentado del movimiento con el anclaje de los músculos, es un reservorio de minerales y es un almacén interactivo de la médula ósea. Para ejercer todas estas funciones el hueso debe mantener su calidad, concepto en el que se integran tanto su grado de mineralización como la microarquitectura y la capacidad de restaurar las lesiones, aspectos que se delimitan en la definición de OP. Definida como una enfermedad sistémica caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que comportan un aumento de la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fracturas. La función de la fase mineral es darle fuerza a la red de fibra de colágeno y dar resistencia adecuada a las cargas mecánicas. Por lo que su composición e integridad es dependiente del contenido de Calcio, Fosforo y proteína. La combinación de estos minerales estructurales en el hueso, necesitan un estado de vitamina D normal para integrar un material óseo además de actividad y ciertos amino ácidos para la formación de hueso y células reabsortivas.^[20]

La absorción de calcio intestinal cae dramáticamente con la edad y declina relacionado con la disminución de VD en suero en lugar de la acción de la resistencia a la acción del 1.25 OH2D. La OP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en la que hay disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y alteraciones en la microarquitectura de los huesos. La deficiencia de vitamina D, por su función en el metabolismo del hueso, es un factor de riesgo para el desarrollo de OP. ^[19]

Biología ósea

A pesar de su dureza, el tejido óseo no es un tejido estático. A través del periodo de crecimiento desde la infancia hasta la vida adulta temprana, existe un aumento de talla y diferentes cambios. El crecimiento en sí del esqueleto toma lugar principalmente de dos maneras: endocondrial y de osificación intramembranosa.

- La osificación endocondrial involucra el crecimiento del hueso en el plato del cartílago entre la diáfisis y la epífisis. Este tipo de crecimiento cesa una vez que la epífisis se fusiona.
- La osificación intramembranosa sucede en la superficie del hueso debajo del periostio que permite que el hueso crezca en diámetro.

Evidentemente las enfermedades metabólicas de los huesos son más aparentes en áreas de mayor actividad ósea y es necesario saber el patrón de desarrollo a través de las diferentes edades.

Las enfermedades metabólicas del hueso aparecen por un mal funcionamiento en el proceso de formación, remodelado y mineralización o bien en la combinación de estos mecanismos.

Muchas enfermedades como la osteoporosis, artritis reumatoide y pérdida de hueso alveolar en periodontitis son causadas por la reabsorción excesiva del hueso, mientras que la osteopetrosis se atribuye al exceso de formación ósea. En el proceso de recambio óseo los osteoclastos son células que median la resorción y están formadas por la fusión de pre-osteoclastos mononucleares que son células derivadas del linaje hematopoyético de los monocitos y macrófagos.

Recientemente, sabemos que micro RNAs (miRNAs) están involucrados en la diferenciación de los osteoclastos y en su función. ^[21]

Para entender la enfermedad ósea se han identificado algunos mecanismos de la formación ósea y cambios que suceden en el ciclo de vida. El remodelado, involucra la formación y reabsorción ósea, que toma lugar en la parte trabecular y cortical.

El hueso trabecular representa aproximadamente el 20% de la masa ósea, formando los principales componentes de los cuerpos vertebrales y de la epífisis de los huesos largos. También existe en pequeñas cantidades en otros sitios tales como la cresta iliaca.

La trabécula forma una estructura semi-rígida de estructura sólida con una gran superficie, arreglada de tal manera que provee soporte a la estructura del hueso en relación con las fuerzas a la que es expuesta.

Las áreas de hueso trabecular se encierran en una delgada capa de hueso cortical más compacto, el cual se considera como el 80% de la masa del esqueleto.

El hueso cortical se forma a partir de sistemas Haversianos, que consisten en canales centrales rodeados por un arreglo de tejido óseo. Este hueso se encuentra a través del esqueleto por ejemplo en las diáfisis de huesos largos. [22]

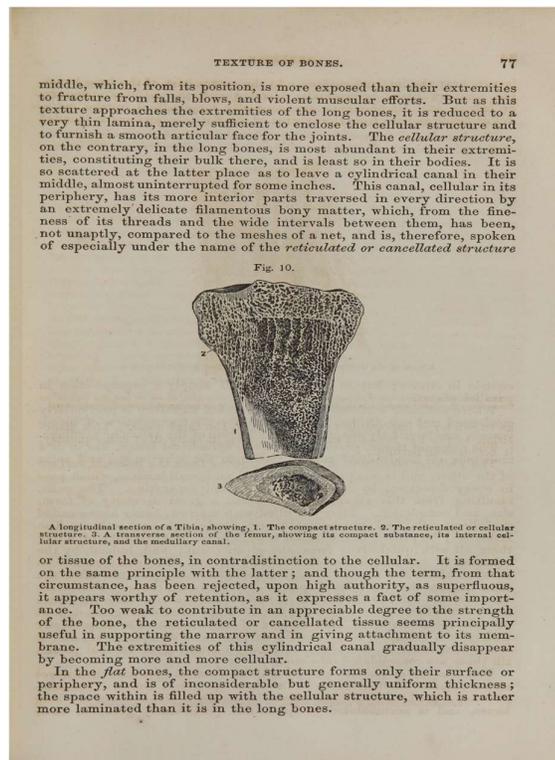


Figura 6. Estructura ósea 1918. Anatomía. E. [4]

Las dos principales células involucradas en la remodelación ósea son los osteoblastos (formadoras) y los osteoclastos (reabsorbedoras).

Los osteoblastos, células cuboidales mononucleares que se encuentran a lo largo del hueso trabecular, sintetizan matriz ósea y fosfatasa alcalina, secretan los componentes a la matriz ósea los cuales son mineralizados en el transcurso de los meses.

La nueva capa entra en una fase de "reposo" durante la cual se cubre con una línea ósea de células (osteoblastos en reposo)

Posteriormente los osteoclastos, células alargadas multinucleadas que realizan la resorción ósea, pueden reabsorber este hueso (ya que tienen la habilidad de reabsorber todos los tejidos mineralizados) uniéndose a ellos y secretando enzimas proteolíticas. [22]

En las áreas donde se lleva a cabo la reabsorción aparecen huecos o lagunas de Howship's. Tanto la formación como la resorción de tejido óseo está llevándose a cabo continuamente. En circunstancias normales se lleva a cabo un equilibrio dinámico. La tasa de retorno se ha calculado en aproximadamente 25% en el hueso trabecular y del 2 al 3 % en el cortical en un año. Por lo que el hueso trabecular se asume como más activo metabólicamente. Esta retroalimentación en el hueso previene daños estructurales debido a la fatiga y es importante mantener una homeostasis con el calcio. [23]

En enfermedades metabólicas óseas cualquiera de estos estados de formación ósea, remodelado y mineralización pueden aumentar o disminuir, el defecto en estos procesos puede afectar la apariencia del hueso visible de manera general, radiográfica e histológica.

Los tres principales cambios pueden producir: 1) Un aumento en la cantidad de tejido presente, 2) disminución en la cantidad de tejido presente, 3) una mineralización muy pobre del hueso.

El tejido óseo es una matriz de fibras colágenas y otras proteínas dentro de las cuales son depositadas los minerales, de los cuales los más abundantes son el calcio y el fósforo que junto con el agua forman cristales de hidroxiapatita del hueso.

El ciclo de remodelado en donde se ven etapas de reabsorción, formación y reposo ("inactividad"). [23],[24].

Durante la fase de formación los osteoblastos rellenan esas cavidades depositando una matriz proteica, la cual se mineraliza.

Este remodelado óseo está influenciado por varias hormonas tales como la hormona Paratiroidea (PTH por sus siglas en inglés: Parathyroid hormone) que es estimulada con niveles séricos bajos de calcio. En específico aumenta la permeabilidad de osteoblastos liberando calcio, libera la colagenasa por los osteoblastos, a partir de la participación de los osteoblastos libera factores activadores de los osteoclastos aumentando el número y función de los mismos.

Por su parte la calcitonina inhibe la reabsorción ósea manteniendo niveles altos de calcio mientras que la vitamina D aumenta la reabsorción del calcio en el intestino asegurando la

mineralización de la matriz ósea y mediando la liberación de calcio y fosforo del hueso para alcanzar la homeostasis mineral.

En la ruta endocrina, la vitamina D entra a la circulación unida a la proteína -D. Primero se hidroxila en el hígado y después en el riñón para formar el metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D (1,25-(OH)₂D) o calcitriol el cual aumenta con la PTH y disminuye con la concentración del calcio.

El 1,25 OH₂D ejerce sus efectos a través del receptor de vitamina D que lo guía a la expresión génica y por efectos inmediatos mediados por segundos mensajeros. [24]

El receptor de Calcitriol y la vitamina D es esencial para la absorción de calcio en el intestino, el crecimiento longitudinal del hueso y la actividad de los osteoblastos y osteoclastos.

En los osteoblastos la activación del receptor de vitamina D induce la expresión del ligando RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand) en la superficie de la membrana.

La interacción de RANKL con su receptor RANK en pre-osteoclastos induce la diferenciación y activación de los osteoclastos.

La enzima 25-hidroxivitamin D₃-1-alfa-hidroxilasa que cataliza la síntesis de 1,25 OH₂D en el riñón se expresa en otros tejidos como el colon, glándulas mamarias, osteoblastos y queratinocitos. Mientras que el receptor VDR de vitamina D también está distribuido en diferentes lugares y muchos genes codifican proteínas que involucran la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. [25]

La ingestión inadecuada de calcio tiene un efecto directo sobre la formación de masa esquelética desde la niñez hasta la edad adulta. El calcio en nuestro organismo tiene dos funciones primordiales; una estructural, en el desarrollo de nuestro esqueleto y la segunda como reservorio del calcio, indispensable para las funciones celulares de nuestro organismo.

Cuando no se ingiere la cantidad necesaria de calcio para nuestras funciones celulares, el organismo toma el calcio de la reserva ósea disminuyendo así la DMO y causando OP.

Los niveles en suero del calcidiol y del calcio están relacionados con la concentración de la PTH, y de acuerdo con la reserva renal remanente, la producción de calcitriol y absorción intestinal de calcio.

Los niveles elevados de PTH tienen efectos adversos, uno de estos en el remodelado óseo; los niveles altos de PTH producen a largo plazo, un factor poderoso de fragilidad ósea.

Convirtiéndose en un círculo vicioso donde al no corregirse la deficiencia vitamínica se desarrolla hiperparatiroidismo secundario que a su vez provoca un daño renal a largo plazo. Por último, el remodelado óseo es sobre estimulado, predominando la desmineralización y la destrucción de la estructura ósea y permite el desarrollo de OP, y de osteodistrofia.

En cuanto se normalizan los niveles de PTH, se producen en el riñón niveles altos de calcitriol que promueven la reabsorción intestinal de calcio y que a su vez normaliza el funcionamiento de las glándulas paratiroides [13, 26]

Debido a que el tejido óseo se renueva continuamente, el material óseo en adultos se reemplaza con una rapidez del 8 al 10% por año y en lugares específicos como las vértebras, puede llegar a un rango del 20 al 30% por año. La PTH es uno de los factores más potentes responsables de activar el proceso de remodelado óseo. Éste reemplazo inicia por la remoción del hueso viejo, hueso deteriorado o por micro daño por actividad física. Posteriormente hay una renovación del tejido óseo intacto en la misma cantidad al tejido viejo que fue removido .[27, 28]

En niños en crecimiento el periodo de modelado tiene varias semanas de duración, en adultos jóvenes aproximadamente 3 meses y en adultos mayores seniles puede durar desde 6 y hasta 18 meses [29-31].

1.1.1 Micronutrientes y oligoelementos importantes en el remodelado óseo.

Dentro de los micronutrientes y oligoelementos que intervienen en el metabolismo óseo además del calcio, encontramos el fósforo y el sodio como componentes importantes, y los antioxidantes, vitamina A, vitamina C y vitamina E.

La vitamina C que es un cofactor de la formación de colágena, se ha asociado con varios grados de DMO dependiendo de la dosis de calcio. La vitamina A, específicamente el retinol tiene el efecto contrario, de hecho, interviene con la actividad de la vitamina D y aumenta el número de osteoclastos. Se sabe que altas concentraciones en la ingestión de retinol se relacionan con una DMO menor que con una ingestión baja no mayor de <0.5mg/g.

Existen otras vitaminas y minerales relacionados con la salud ósea dentro de los cuales encontramos la vitamina K, así como el hierro, fósforo, magnesio, sodio, potasio y flúor.

La vitamina K aumenta la catálisis de la enzima que confiere la unión de los residuos de glutamil γ -carboxil glutamil (residuos Gla) que se encuentran en la osteocalcina y en la matriz ácida de las proteínas Gla. Estas proteínas facilitan la unión del calcio y facilitan la incorporación de las proteínas en la matriz ósea

La deficiencia de vitamina K resulta en la baja carboxilación de osteocalcina teniendo una baja actividad biológica y se ha visto que la suplementación de vitamina K tiene una reducción urinaria de excreción de calcio. [32]

- El Fósforo es un mineral que también se encuentra relacionado con la salud del hueso y además con funciones musculares y de la conducción nerviosa.

La deficiencia del fósforo se relaciona con la deficiencia de calcio ya que el fósforo se une al calcio para formar los cristales de hidroxapatita; deben de consumirse las cantidades adecuadas de fósforo para mantener su concentración en suero (1.5 a 2 mmol/L) durante todo el ciclo de la vida. La hipofosfatemia limita la mineralización y la formación de hueso nuevo en todas las edades, disminuye directa e indirectamente la función osteoblástica y aumenta la reabsorción osteoclástica, disminuye el calcio urinario y eleva la pérdida de este mineral en heces. [17] La recomendación diaria de fósforo es de 700 mg/dl para adultos y de 1,250 para mujeres lactantes menores de 18 años [33]

- Sodio. Se sabe que el exceso de sodio en la dieta aumenta la excreción renal del calcio tanto en animales como en humanos y contribuye a la pérdida de masa ósea. En mujeres en periodo postmenopáusico la masa ósea se relaciona de manera negativa y significativa al consumo de sodio y a su eliminación en orina, ya que al aumentar la excreción tubular de sodio también aumenta la de calcio.

Los marcadores óseos se han usado para determinar puntos de corte y eficacia de tratamiento en estudios clínicos, sobre todo con el estudio de osteoporosis en etapa postmenopáusica. A pesar de esto no se tienen límites bien definidos a nivel individual. Para fines clínicos los marcadores se han clasificado de acuerdo con su función en los de formación o remodelado óseo. Estos marcadores pueden indicarnos fases de formación resorción, acoplamiento y mineralización fundamentales para el manejo clínico.

Dentro del primer grupo tenemos a los productos directos o indirectos de la acción osteoblástica que reflejan la formación de hueso y la función de los osteoblastos que son: Fosfatasa alcalina (FALK ósea), Osteocalcina (OC). La osteocalcina, es la principal proteína no colágena en el hueso, producida por los osteoclastos y se cree que regula la mineralización ósea.

Técnicamente estos marcadores tienen una variabilidad importante de acuerdo con la edad, género, estado fisiológico, enfermedad o fractura reciente el cual se debe de interpretar con

referencias apropiadas, además de factores controlables como efectos del ejercicio, periodo menstrual y ciclo circadiano. [34]

Fuentes de Obtención de Vitamina D

Existen dos fuentes principales de vitamina D, la exposición al sol y la dieta, sin embargo, la síntesis cutánea de vitamina D³ por exposición al sol tiene algunas implicaciones, ya que es común que durante los meses de invierno, sobre todo en países en donde la latitud es mayor a 37° Norte, no se tengan suficientes depósitos fisiológicos. También se ha observado que en los países con suficiente sol como es el caso de países mediterráneos, latinoamericanos y orientales se registran concentraciones séricas insuficientes en la población. [35, 36]

1.1.2 Obtención por exposición solar.

Durante la exposición al sol, los fotones ultravioleta B (UVB) penetran en la epidermis y dermis (grasa por debajo de los queratinocitos de la piel) y son absorbidos por el 7-dehidro-colesterol 7DHC (provitamina D₃) presente en la membrana plasmática de estas células, cuyo precursor inmediato es el colesterol. La generación cutánea de Vitamina D₃ es regulada por muchos niveles incluyendo la misma síntesis de 7DHC, su fotólisis y la isomerización del pre D₃.

El porcentaje de productos después de la fotólisis de 7 de hidrocolesterol en la piel es de 35% pre-vitamina D, 29% lumisterol y 6% tachysterol, el 30 % restante permanece como 7-dehidrocolesterol, según estudios hechos con cultivos de células con fibroblastos y queratinocitos humanos en una interface de aire líquida. [37]. La producción de vitamina D es dependiente de la cantidad de rayos UVB que alcance la piel. La radiación solar en ondas de energía ultravioleta B [UVB] entre 290 y 315 nm al absorberse causan la transformación térmica de la 7-DHC al provocar la ruptura del anillo pentanofentreno (anillo B) del colesterol y lo transforman en un esteroide produciendo lo que llamamos provitamina D₃ o precolecalciferol (Figura 5).

El precolecalciferol es inestable inherente y rápidamente se rearregla, formando colecalciferol. En el momento en que el colecalciferol se forma sale de la membrana plasmática hacia el espacio extracelular de la pared capilar

Es decir, la provitamina D₃ través de un proceso de isomerización de algunas horas es transformada a vitamina D₃ que pasa de la piel a la circulación donde es unida a la proteína transportadora de Vitamina D para su traslado y exposición a varias hidroxilaciones, principalmente en el hígado y el riñón. [13]

Se han llevado a cabo pocos estudios precisos, sin embargo se conoce que en condiciones normales cerca del 50% al 80% de la vitamina D se produce en la piel [5, 7] y que la radiación solar excesiva no causa intoxicación de vitamina D ya que el exceso es fotolizado a productos biológicamente inactivos en el metabolismo del calcio, por lo que la exposición al sol no resulta en concentraciones tóxicas de vitamina D. La pigmentación de melanina funciona como bloqueador natural y disminuye la producción de vitamina D en la Piel. [13, 38]

También el uso de bloqueadores y tipo de ropa, así como la latitud geográfica y la época del año.

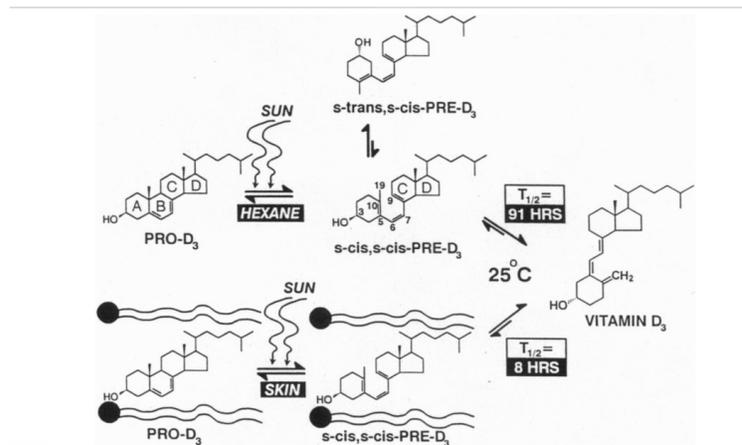


Figura 7. La influencia de la vitamina D en hueso. Holick Michael F. [39]

En Europa y Norteamérica está bien documentado que durante el invierno la población mantiene los niveles de vitamina D a través de los almacenes creados durante el verano (depositados en el colesterol del tejido graso) y a partir de la dieta. En Europa la deficiencia de esta vitamina es identificada como un problema serio de salud en la población mayor de 65 años, ya que no tienen una exposición suficiente a la luz solar (bastan diez minutos de exponer brazos y piernas al sol a la semana para mantener buenas concentraciones de VitD 3), sea por razones sociales o atribuibles a prácticas religiosas o por discapacidad. [15]

Pigmentación

La biodisponibilidad de la vitamina D está determinada por factores que regulan su producción en la piel, tales como: la pigmentación, alteraciones en la absorción o bien por alteraciones en su metabolismo.

Existe una relación de la ubicación geográfica y la pigmentación de la piel, se observa que la pigmentación se aclara conforme aumenta la latitud. La hipótesis ancestral de la pigmentación de la piel en cuanto a la cantidad de melanina está basada en el balance funcional de los requerimientos de la piel: por un lado la piel debería de ser lo suficientemente oscura para reducir el riesgo a melanomas y prevenir la destrucción de ácido fólico y por otro, la piel debe ser lo suficientemente clara para permitir la foto iniciación de la producción de la vitamina D. [6]

La melanina de la piel es el principal filtro de la radiación, puede afectar la producción de Vitamina D en las personas de piel oscura que viven en altas latitudes donde la intensidad lumínica y en particular del espectro ultravioleta es bajo. La piel clara es susceptible al sol tropical, la falta de melanina permite que aumente el sudor y se desarrolle hipertermia, esto es especialmente importante en niños con epidermis delgada y concentraciones bajas de melanina. Otra función importante de la melanina es que protege la degradación de ácido fólico por la radiación solar. La deficiencia de ácido fólico causa enfermedades que afectan la fertilidad, y favorecen la aparición de algunos cánceres por lo que la adaptación de la piel vía la producción del pigmento melanina en respuesta a la radiación muestra un patrón genético en latitudes bajas, hipótesis propuesta desde la época de Darwin [15].

Dieta.

La disposición de esta vitamina en los alimentos tampoco es muy variada, por lo que por esta fuente no se obtiene de manera habitual [40]. Las fuentes dietéticas de vitamina D incluyen principalmente grasas de pescado (salmón salvaje, makerel, anchoas, sardinas, pez espada, atún) y un poco en la yema de huevo y ciertos hongos. Tanto en Europa como en América y otros países los alimentos se fortifican con vitamina D incluyendo leche, productos lácteos, margarinas, cereales para el desayuno y algunos jugos de fruta [40]

En México tenemos información con respecto al consumo individual de alimentos a través de la Encuesta de Salud y Nutrición. En el 2018-19 hay deficiencia en niños preescolares del 27.2% y en escolares del 17.2%. En 2006 se reportó un consumo de Vitamina D y calcio según sus valores de vitamina D y Calcio, así como el uso de multivitaminas. En estos resultados se muestra que la población mexicana no cumple con recomendaciones de Vitamina A, Hierro, Calcio y Vitamina D, entre otros. Sin embargo, en un análisis de patrones dietarios se pudo identificar un patrón alimentario “de productos lácteos y pescado” que se correlaciono positivamente con la ingestión de estos productos lácteos, además de otros alimentos del mar, leche y cereales enteros ricos en vitamina D y Calcio. En el mismo sentido este patrón

alimentario se asoció negativamente con el consumo de leguminosas y refrescos, es decir con un patrón alto en carbohidratos y azúcares simples. En cuanto a los hábitos determinantes en este grupo de patrón alimentario de lácteos, se registró como menos presencia de fumadores y con menor consumo de suplementos de multivitaminas. Finalmente lo que resultó, es que el patrón alimentario de lácteos tuvo una correlación positiva con una mayor ingestión de vitamina D y calcio y con un estilo de vida donde son más activos físicamente y menos propensos a la obesidad en comparación a otros patrones registrados en este estudio ^[42]. No obstante, lo anterior se encontró que el 56% de los hombres y mujeres tienen un inadecuado consumo de calcio y aproximadamente el 96% un inadecuado consumo de vitamina D registrado en toda la población estudiada.

El consumo de productos lácteos también es identificado como la mayor fuente de calcio en la dieta de los americanos, aportando más del 70% del calcio disponible en los alimentos. Dando el 83% de calcio en las dietas de niños pequeños, 77% del calcio en las dietas de mujeres adolescentes y entre el 65 al 72% del calcio en la dieta de los adultos.

Por lo que prácticamente es difícil alcanzar las recomendaciones de calcio sin el consumo diario de productos lácteos. En U.S.A. 9 de 10 mujeres adolescentes y adultas y 7 de cada 10 hombres adolescentes y adultos no alcanzan a cubrir la recomendación de consumo de calcio y solo del 4 al 55 de las mujeres por arriba de 50 años o mayores consume el 100% de las recomendaciones.

Este bajo consumo al menos en parte se debe a los patrones de consumo en particular la tendencia a consumir menos leche y más refrescos, según el NIH (National Institutes of Health).^[41]

Los productos lácteos además de calcio aportan en la dieta hasta un 32% de fósforo, 26% riboflavina, 21% vitamina B12, 19% de proteína, 19% de potasio, 16% de zinc, 16% de magnesio, 15% de vitamina A y 400 UI/ cuarto, de vitamina D como vitamina adicionada.

Otros alimentos fortificados con vitamina D son cereales listos para servirse, yogurts y algunos quesos procesados. ^[42]

También se registró una asociación de consumo de algunos productos como la crema, helados, mantequillas, queso cottage y algunas variedades de quesos suaves y maduros con una Densidad Mineral ósea mayor en el cuello femoral y el trocánter y espina, pero no de igual manera con todos los productos lácteos en comparación con la magnitud registrada con el yogurt y la leche. ^[43]

Otro factor determinante, son los referentes al estilo de vida. En las ciudades en donde se pasa mucho tiempo en oficinas y lugares cerrados, así como el uso de protectores solares; bloquean la producción de la vitamina en piel, lo que aunado a una ingesta inadecuada se reducen sus niveles séricos, ^[12] sobre todo, en los adultos mayores, agravado por factores como la situación geográfica, la presencia de incapacidad física o usos y costumbres específicos de la población, donde la hipovitaminosis se vuelve común y tiene implicaciones más serias debido a su asociación con la absorción de calcio ^[12, 38].

1.1.3 Recomendaciones de ingesta

Las fuentes principales de la vitamina D en la dieta son limitadas y obtener una cantidad adecuada en la dieta actual es complicado. Las fuentes principales de vitamina D son de origen animal como el aceite e hígado de pescado. Por lo general obtenemos esta vitamina principalmente de suplementos o alimentos adicionados como leche y cereales.

En países como Canadá y Estados Unidos ^[12], algunos alimentos han sido fortificados, como la leche y el yogurt sin embargo hay que señalar que normalmente no contienen ni el 50% de la vitamina D que especifican en la etiqueta nutricional. Por otra parte, al revisar la literatura los efectos de alimentos lácteos en la integridad ósea sobre todo en niños y adultos jóvenes no se tienen muy claros ya que se ha confundido con la presencia de suplementos con vitamina D y más aun no se tienen resultados confiables de la suplementación de vitamina D en productos lácteos y su asociación con la composición corporal, estado puberal y de niveles de ejercicio por lo que se recomienda aun explorar más en este campo ^[26].

Malaban y col.^[44] describe que los adultos mayores de 49 años requieren de concentraciones en suero de al menos 50 nmol/L para tener niveles de hormona paratiroidea idónea. Sin embargo, el indicador de deficiencia no ha sido unificado y en algunos países, ni siquiera ha sido caracterizado. La que con mayor frecuencia se observa es la deficiencia de vitamina D en la vejez por la ingestión inadecuada de calcio, una hidroxilación renal disminuida y una absorción intestinal deteriorada que además de sus consecuencias en la mineralización del hueso, puede resultar secundariamente en hiperparatiroidismo ya que el calcitriol no solamente es necesario para la absorción intestinal de calcio y fósforo, sino que ejerce un efecto inhibitorio de la síntesis de la hormona paratiroidea (PTH). ^[45]

Los reportes de la ingestión de vitamina D reportados por NHANES 1999-2000 según la raza o etnicidad son consistentes con los reportes de patrones de insuficiencia reflejados por las concentraciones séricas de 25OHD. En donde los adolescentes y adultos participando en

NHANES III tuvieron un consumo mayor entre la población de caucásicos, intermedia en México americanos y la más baja en afroamericanos los que presentaron niveles menores de 37.5 nmol/L en un 42% de la población en comparación al 4.2% de mujeres caucásicas.

En nuestro país según el reporte presentado por el INNSZ, ENURBAL (Encuesta Urbana de Alimentación) 2002 la leche es el cuarto alimento más consumido y según el nivel socioeconómico hasta en un 92.2%, dato colectado mediante recordatorio de 24 horas, sin embargo, se habla de un alto consumo de refrescos a lo que se le atribuye una causa de desplazamiento de la leche y como consecuencia la obtención de calcio. En cuanto al nivel de conocimiento de la población, sobre la función que tienen las vitaminas en general, se reporta que cerca del 50% no saben o no tienen un conocimiento preciso sobre la función la vitamina D. [46]

En general más del 40% de la población desconoce la relación que existe con tener malos hábitos de alimentación y el riesgo de padecer enfermedades crónicas y/o por deficiencia. Y por último es prácticamente nulo el acceso que la población tiene a conocimientos sobre nutrición, que le permitan adquirir un criterio acerca del consumo de alimentos que se ve reflejado en sus opciones y patrones de alimentación [46] La recomendación de consumo dietético de vitamina D en la actualidad se refiere a la ingestión diaria recomendada en 2004; son 5µg desde el nacimiento hasta los 50 años incluyendo embarazadas y lactantes, 10µg en personas de 51 a 70 años y 5µg en mayores de 70 años.[47] En general nos hemos basado en las recomendaciones de la IOM (Institute of Medicine) que es hoy el National Academy of Sciences de US. Sus recomendaciones son de 20 ng/mL, La Sociedad Americana de Endocrinología que es la que propone la suficiencia hasta los 30 ng/ mL.

En donde el comité concluye que la evidencia soporta que el rol principal de calcio y vitamina D es la salud ósea, consistente con la relación causa efecto y proveyendo una determinación de requerimientos. Según las RDA (ingestión que cubre las necesidades de >97.5% de la población en Unidades Internacionales el requerimiento para la población promedio es de 600 UI y de 800 UI/d para mayores de 70 años.[48, 49]

Desde que se establecieron estas recomendaciones se ha relacionado a la vitamina D en más funciones metabólicas que soportan funciones tanto endócrinas como autocrinas. Donde se ha visto que niveles entre 20 a 29 nmol/L pueden prevenir raquitismo, sin embargo son necesarios concentraciones entre 70 y 80 nmol/L para otras funciones incluyendo la prevención de enfermedades como osteoporosis y enfermedades cardiovasculares.[50]. Las determinaciones en

nuestro país hechas en recién nacidos reportadas en 1988, estableciendo valores para niños eutróficos de 19.4 mg/ml y pretérmino de 18.7 mg/ml,^[51] en otros grupos tienden a adoptarse las publicadas y mencionadas anteriormente por la IOM.

El consumo recomendado en México adoptado de National Academy of Science del año 2000. Para mayores de 51 años hasta los 70 años el consumo es recomendado de 10 µg y mayores de 71 años de 15 µg.

ANTECEDENTES

Niveles séricos recomendados de vitamina D

Si bien la 1,25 D es el metabolito que tiene una gran afinidad por el receptor de vitamina D (misma que es aproximadamente 1000 veces mayor que la existente para reconocer a 25 D), las concentraciones de 25 D son mil veces mayores que las de 1,25 D; adicionalmente, la vida media de 25 D es mucho mayor que la de 1,25 D. La medición del calcidiol (25 OH D) es el estándar clínico de medición en plasma que se ha visto en poblaciones que al estar por debajo de 10 ng/ml o 20 nmol/ml se presentan alteraciones óseas. La concentración de **1,25(OH)2D₃ o calcitriol** es la forma activa circulante de vitamina D.

Las recomendaciones diarias de Vitamina D se establecieron para asegurar la concentración en sangre de vitamina D suficiente en ausencia de la luz del sol para mantener niveles por arriba de los 27.5 nmol/L en la mayoría de los grupos de edad.

La deficiencia de vitamina D (insuficiencia) que afecta las funciones celulares, pero no la mineralización tiene un punto de corte que varía de 27.5 a 100 nmol/L, lo cual aún sigue en controversia según el autor al que se refiera.^[48]

Dado que la deficiencia de vitamina causa hiperparatiroidismo secundario que provoca osteomalacia y pérdida ósea irreversible se ha evaluado el efecto de las concentraciones de PTH para aumentar los niveles de 25 OHD por debajo de 25 nmol/L con terapia de vitamina D. Encontrándose que la PTH baja hasta un 35% cuando los niveles de vitamina D alcanzan 27.5 a 39.9 nmoles / L y 26% para niveles entre 40-49.9 nmoles de VD.^[45]

Según reporte de Heaney^[52], la concentración de vitamina D en suero que se requiere para optimizar todas las funciones relacionadas con vitamina D no son claras aun. **Hay estudios que indica que por lo menos son necesarios 32 ng/mL (80 nmol/L)**, lo cual puede aumentar hasta 48 ng/mL (120 nmol/L). En cuanto a la toxicidad por debajo de 500 nmol/L por consumo

en suplementación de vitamina D, se considera una concentración segura. La deficiencia severa de Vitamina D que causa raquitismo en niños y osteomalacia en adultos se asocia a hipocalcemia, baja mineralización del hueso y debilitamiento muscular con deformidad en niños y alteraciones características en las radiográficas está asociado a niveles por debajo de **12.5 nmol/L**, sin embargo, niveles **entre 13 y 50 nmol/L que indican insuficiencia** están relacionados a una alta prevalencia de fracturas de cadera.

En México para el 2009, derivado de ENSANUT 2006 no reporta ni la prevalencia de deficiencia en vitamina D, ni el consumo Diario de la población para este nutrimento, solamente una prevalencia de inadecuación por consumo de calcio del 21%^[53]

En el reporte de niños entre 2 y 12 años en la ENSANUT con puntos de corte sugeridos por Holick y Heaney se estableció deficiencia severa <20nmol/L, entre 20 a 49.9 nmol/L como deficiencia moderada y de 50 a 74.9 nmol/L como insuficiencia. Hasta >75 nmol/L o bien 30 ng/ml se definió como suficiencia. Según la encuesta el resultado de las concentraciones de VD en 1025 niños entre 2 y 12 años, arroja que el 20% de los niños tienen concentraciones < 50 nmol/L y 50% de los niños en esta edad tienen niveles <75 nmol/L. Lo que determina que esta muestra poblacional es que la deficiencia e insuficiencia es un problema de salud en México.^[54]

Para el 2018, para describir las concentraciones de mujeres entre 20 a 49 años la prevalencia de deficiencia de VD fue del 31.6% aumentando el riesgo en población urbana y disminuyendo en mujeres con actividad física moderada. Al evaluar el estatus de Vitamina D y la deficiencia en la población mexicana se encontró en suero de los participantes para el mismo reporte de Ensanut 2018-19 por el método de quimioluminiscencia en niños de 1 a 11 años existió una deficiencia del 27.3% en niños pre-escolares y del 17.2% en niños de edad escolar que se asoció positivamente con índice de masa corporal. ^[55, 56]



Tabla definiciones punto de corte Vitamina D en plasma. (Endocrine Society)

Densidad Mineral Ósea.

El hueso es un material compuesto en un 60% por minerales y en un 30% por material orgánico y 10% de agua. A partir de la densitometría se pudo medir cuantitativamente el contenido de mineral óseo. La determinación de los cambios en la DMO y su monitoreo con la utilización de la técnica de absorciómetro dual de rayos X (DXA) es la técnica característica debido a su precisión, sensibilidad y dosis bajas de radiación. [57]

La OMS (Grupo de Expertos, Ginebra, 1994), en el definió los criterios para la osteoporosis que actualmente prevalecen. La osteoporosis se define como una entidad esquelética caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura ósea, lo cual lleva a una mayor fragilidad ósea y riesgo de fractura.

Tabla 1.

DIAGNOSTICO	T SCORE
Normal	DMO no mayor a 1 por debajo del valor promedio de la población joven normal (T-SCORE>-1.0 DE)
Osteopenia	DMO entre 1 y 2,5 DE por debajo del valor promedio de la población joven normal (T-score <-1DE y >-2.5 DE)
Osteoporosis	DMO de 2.5 o más DE por debajo del valor promedio de la población joven normal (T-score <-2,5DE)
Osteoporosis grave	DMO de 2,5 o más DE por debajo del valor promedio de la población joven normal (T-score <-2.5DE) junto con la presencia de una o más fracturas

Figura 8. Diagnóstico de osteoporosis según la OMS basada en la DMO y T-score utilizando DXA [58]

Aceptando que la DMO es igual o menor a 2.5 desviaciones estándar inferior a la media encontrada en columna, caderas o muñecas de mujeres adultas, jóvenes y sanas. Estos cambios de masa ósea se asumen como cambios secundarios al balance entre la resorción y formación óseas generalmente acoplados a lo largo de la vida.

DXA es utilizado para medir DMO de la espina lumbar, cadera, cuerpo total y brazo. Su utilidad radica en que se puede conocer el contenido de calcio en el hueso y establecer el riesgo de fracturas en los individuos sobre todo en los adultos mayores o bien para el seguimiento de los pacientes que tienen pérdida de hueso. La relación entre DMO y riesgo de fractura se cuantifica convencionalmente por el riesgo relativo con la desviación Standard. [59, 60]

Se tuvo una asociación positiva reportada entre la concentración sérica de vitamina D y la densidad mineral ósea de la encuesta NHANES III tanto en jóvenes como en adultos, blancos, mexicanos americanos y adultos afroamericanos.^[61]

Relación de Vitamina D, PTH y DMO

La fuerza/resistencia del hueso está determinada por la masa, la geometría y la calidad del hueso. Los cuales incluyen aspectos como la estructura ósea y la composición incluyendo el retorno óseo, microarquitectura y el grado y distribución de la mineralización y finalmente la composición de la matriz ósea y mineral. Existen muchos estudios en los que se ha determinado que la densitometría ósea no siempre predice una fractura, por lo que la medición de la calidad del hueso ha desarrollado nuevos puntos de vista sobre la fragilidad en la patología ósea.^[62]

En cuanto al rol de la vitamina D, la evidencia muestra que el rol más importante que juega la Vitamina D durante el crecimiento es la absorción de calcio a través del receptor de VD en el control intestinal de la absorción de calcio, metabolismo renal del calcio, metabolismo óseo y metabolismo de vitamina D.

En la vía endócrina clásica, la vitamina D llega a la circulación unida a la proteína transportadora y se hidroxila en el hígado y después en el riñón a su metabolito activo el calcitriol, 1,25dihidroxitamina D. La producción del calcitriol estimula la PTH y disminución de calcio y el calcitriol, también disminuye su propia producción.

El calcitriol y el receptor de vitamina D son esenciales para la absorción activa del calcio en el intestino, en el crecimiento longitudinal del hueso y en la actividad de osteoblastos y reabsorción por los osteoclastos.

Existe aún debate sobre el adecuado estatus de Vitamina D para la salud ósea. Existen varios puntos de corte que se han propuesto para vitamina D de 40 a 120 nmol/L. Esta confusión ha aumentado en dos sentidos: la diferencia en los puntos de corte funcionales para fracturas o concentraciones de PTH y diferencias en los métodos analíticos para medir las concentraciones de 25OHD. Por ejemplo, las concentraciones por debajo de 20 a 25 nmol/L han sido asociados con un aumento en el aumento del riesgo clínico, radiológico y de cambios histológicos para osteomalacia y raquitismo. Bischoff encontró asociación entre las concentraciones 25OHD tienen una relación positiva cuando alcanzan una meseta en concentraciones entre 90 y 100 nmol/L. Sin embargo, no todos los estudios dan evidencia de una asociación de suplementación de Vitamina D con la absorción de calcio.

Según los resultados publicados por la Agencia de investigación y calidad de USA en 2007 Agency for Healthcare Research and Quality (US), sobre la relación de la Vitamina D en relación a la DMO, tomando en cuenta resultados de salud ósea como: fracturas, cambios en densidad mineral ósea, caídas y medidas relacionadas al desempeño óseo, la evidencia muestra una asociación inversa entre las concentraciones de 25(OH)D y el riesgo de fracturas aunque de manera inconsistente en por lo menos 15 estudios con una relación más consistente en 7 estudios experimentales. Esta discordancia entre el hallazgo de los estudios observacionales puede explicarse por la falta de ajuste en los confusores relevantes tales como el estatus general de salud de los individuos. [25]

Tabla 2. Estudios PTH, DMO y VD. La siguiente tabla resume estudios transversales en donde se mide PTH, DMO y VD, en una búsqueda de 2010 a 2020.

Autor, país, año	Población y puntos de corte	Metodología	Resultados	Conclusiones
Vanderschueren Dirk, EMAS (European male Aging Study) 2013 [63]	Italia, Polonia, Suecia, UK, España, Hungría y Estonia 2783 sujetos de 40 a 80 años En grupos de 10	Transversal -25(OH)D RIA kits -1,25(OH)2D3 Cromatografía mass spectrometry - PTH quimioluminiscencia -DXA L1-L4 y region total de fémur.	χ 25(OH)D =29.6 y 29.9 ng/mL en verano y otoño 25OHD y PTH β =-0.194ng/mL P<0.0001	En tercil 1,25 mayor y 25OH menor tienen L1-L4 BMD casi 1 SD mejor lo cual equivale a dos veces riesgo de fx.
Sayed-Hassan Rima Syria 2016 [64]	Damasco 33.5°N y longitud 36.31° E 156 sujetos (92 mujeres, 64 hombres) sanos	BMD: DXA PTH intacta y 25(OH)D electroluminiscencia.	X VD:8.3 ng/mL(20.8 nmol/L) 89.1% <20ng/L (50nmol/L) X PTH intacta 56.9 pg/mL	BMD no se correlaciona con 25OHD. PTH se asocia con BMD de cadera y solo explica el 3% de las variaciones de BMD
Tastan Yasemin Alemania [65] 2016	98 Inmigrantes turcos viviendo mas de 5 años en Alemania 33 pares de mujeres alemanas. Premenopausicas .	DXA en fémur y zona lumbar. PTHi por ELISA 25 OHD3 Polimorfismos	Def severa (<10ng/ml) Turk:87.8% Alem:45.4% Suficiencia (>30ng/ml) Turk: 2% Germ:27.3% \uparrow PTH (>68 pg/ml) Turk: 81.6% Germ:81.8%) BMD Turk con deficiencia severa, el 75.9% con Osteopenia 85.7% Osteoporosis Alem con defS 40% con esteopenia y 0% con osteoporosis. En Trk con elevado PTH 82.8% con osteopenia y 71.4% con osteoporosis	TRAP5b aumenta en 18.4% de los inmigrantes que mostraron disposición significativa en FokI polimorfismo. Ff genotipo tienen BMD disminuido en fémur derecho y espina lumbar.

			En Ale: con elevado PTH el 70% con osteopenia y 0% con osteoporosis	
Keser Irena Croacia 2018 [66]	Zagreb 400 mujeres	PTH: Immulite Intact PTHi VD:25 OHD Inmunodiagnostico BMD: DXA Puntos de corte OMS	7% 25OHD deficientes 32.2% deficiencia media 60.8% Estatus adecuado PTH1 pg/ml 41.3	Efectos negativos por deficiencia de 25OHD no se encontraron en BMD. Los niveles de 25OHD a los cuales la PTHi ↑ (46.9nmol/l) es cercana a las referencias para VD de 50nmol/L
Rodbro L. Denmark 56°N Winter 2 a 2018 [67]	102 mujeres postmenopausia con 25(OH)D <50nmol/L : 51 SHPT(>6.9pmol/L) 51 PTH(1.9-6.90)	QCT L1.L4, trocánter, antebrazo y cuerpo entero. CTscanner 25OHD HPLC-MS tandem 1,25(OH)2DLCMS PTH	PTH: SPTH (8.5pmol/L) PTH (5.3pmol/L) 25(OH)D not≠ 1,25(OH)D PTH 53pmol/L vs SPTH 64 pcomol/L PTH and 1,25(OH)2D (r=-0.34,p<0.001) L1-L4 p<0.05: SHPT 0.887±0.14 PTH 0.928±0.13 g/cm3 HRpQCT correlación: PTH and Area total (tibia, r=0.21, p=0.02, radio r=-0.27)	BMD: L1-L4, cadera no tuvo diferencia entre grupos
Mendes Marcela, Brazil (16°S) and UK (51°N) 2019 [68]	130 brasileñas en Brasil o UK 20-59 años RDA Ca 1000 mg/d<50 años RNI*Ca: 700mg/día >19 a. Zscore (valor individual-valor esperado para la edad)/SD	Transversal -DXA L1-L4 and fémur Brazil -QCT Lond para mujeres caucásicas con Clasificación por Z score 25(OH)D HPLC-MS/MS PTH plasma quimioluminiscencia inmuno ensayo. (CMIA).	25 (OH)D UK. X=35.22±14.89 Brasil X=75.00±22.13 PTH UK. X=5.39±2.09 Brasil X=4.49±1.47 Calcio UK. X=2.30±0.07 Brasil X=2.28±0.06 BMD QCT 380.72 mg/cm3 29 años > 329mg/cm3 de 30 a 36ª.	UK relación débil entre BMD y 25(OH)D, que se perdió al controlar por BMI. Brasil. No hubo correlación entre L1.L4 y 25(OH)D. PTH y 25(OH)D R=-0.285, p=0.001 En UK. No en Brasil.

En esta tabla vemos los resultados reportados de 2010 a la fecha en estudios en donde se correlaciona DMO, PTH y concentración sérica de VD. En el primer estudio con estas características de 2013, donde se encontró que en el primer estudio de Vandershueren, se estudió la asociación entre 1,25(OH)2D3, 25(OH)D, PTH y confusores potenciales. Para medir la influencia de la combinación de 1,25 (OH)2D y 25(OH)D en la salud ósea, se categorizaron

4 grupos: 1 normal 25(OH)D y 1,25(OH)D. 2. Normal y alto. 3. Bajo y normal y 4. Bajos y alto. En la tabla encontramos que Bajo 25(OH)D se determinó como los menores terciles de 25(OH)D <17.7ng/ml y **alto 1,25(OH)2D se determinó como el tercil más alto >64.6pg/mL**. Para la concentración de 25(OH)2D y PTH tuvieron **una correlación modesta** que se atenúa con ajuste por edad. En el Tercil de menor 25(OH)D/ mayor tercil de PTH (**(25OH)D menos de 17.7ng/mL y PTH >31.20pg/mL**)**con QUS SOS se asoció con menor BMD con mayor PTH**. En esta población se muestran niveles altos de 1,25(OH)D asociados con una salud ósea pobre. Una posible explicación de esto es que bajas concentraciones de 25(OH) y consecuentemente pobre salud ósea se compensa con algunas concentraciones de PTH lo que aumenta el 1,25 (OH)D.

En 2015 Sayed Hassan utilizando los puntos de corte de Holick. Todos los participantes excepto un hombre de 32 años tuvo niveles **de VD menores a 30ng/mL (<75 nmol/L)**. Las mujeres tuvieron significativamente menos 25OHD y consecuentemente una media de PTH intacta **>65pg/mL (6.9pmol/L)**. Concluyen que los sujetos **tienen bajas concentraciones de VD con hiperparatiroidismo secundario especialmente en el grupo con VD deficiente y con BMD menor comparado con sus contrapartes en América del norte**. Sugiere hacer estudios prospectivos.

En el estudio de Tastan en 2016 con un estudio en mujeres premenopáusicas en Alemania, inmigrantes turcas y sus pares alemanas, donde se buscaron los polimorfismos del gen VDR FokI y BsmI. Para DXA se usó T-score para mujeres jóvenes y Z-score. Una BMD deficiente fue definida con los criterios de la WHO. **Los turcos tuvieron elevados PTH en un 81.6%**, sin embargo, el kit de **hiperparatiroidismo** secundario de aumentada PTH y Ca disminuido se **vio solo en 10 casos**. La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario no tuvo diferencias significativas con el grupo alemán. En el grupo de inmigrantes se tuvo una DMO disminuida en fémur derecho y espina lumbar L1-L4.

La Dra Irena Keser en 2018, reporto en 400 mujeres croatas, utilizando puntos de corte de deficiencia como < 25 OHD nmol/L, Deficiencia media >25 y <50 nmol/L y estatus adecuado como 50nmol/L. En este grupo el **40.5% de** las mujeres eran **postmenopáusicas**. Se encontró **osteoporosis en el 4.5%** de las participantes en L1-L4 y 0.5% de las pacientes por cadera. La prevalencia de deficiencia de 25OHD<50nmol/L fue del 39.2%. Los pacientes con deficiencia severa de 25OHD tuvieron valores de PTHi mayores de manera significativa. **No existió diferencia significativa de DMO en los participantes con 25OHD deficiente** y los de mayores concentraciones. Se aplicó regresión múltiple para asociar **BMD**. Al controlar por

edad, menopausia y BMI, **PTHi se asoció significativamente con BMD** con una $p= 0.007$ en L1-L4 y $p=0.004$ en cadera.

En 2018, pacientes mujeres de 60 a 80 años, Rodbro en Dinamarca, no encontraron diferencias entre grupos de PTH y BMD, en donde no correlacionaron. SPTH estuvo asociado con menores niveles de fosfato y significativamente altos niveles de magnesio comparado con mujeres con PTH normal. PTH elevado estuvo relacionado más con altos niveles de osteocalcina y CTX. **BMDa L1-L4 fue significativamente menor en mujeres con PTH elevado comparado con PTH normal.** PTH correlaciono negativamente con perímetro cortical con tibia $r=0.19$ y radio $r=0.23$, y positivamente con grosor cortical en tibia $r=0.26$ $p=0.01$, pero no en radio.

En el estudio de **Mendes, 2019**, mujeres viviendo **en Brasil** en combinación con aquellas **viviendo en UK** $n=114$. Tuvieron una ingestión de 2.44 ± 1.91 $\mu\text{g/d}$ de Calcio. Con una **ingestión de VD y de calcio significativamente mayor en residentes de UK que en sus pares en Brasil.** En UK el 99.2% tuvo ingestión de VD por debajo de lo recomendado 10 $\mu\text{g/día}$. La DMO fue significativamente mayor en mujeres menores de 29 a comparadas con el tercil de 30 años o mayores. No hubo diferencias entre los terciles de peso talla y 25 OHD, PTH o calcio. La densitometría de L1-L4, El PTH fue menor en mujeres menores de 25 años en comparación de 31 años o mayores y sin diferencias entre grupos. Solo dos participantes presentaron LBM (Low bone mass) y ambos menores de 25 años. En mujeres viviendo en Brasil **la edad se correlaciona con DMO** en el fémur.

El grupo de **UK**: En donde se encontró que en el grupo de VD entre 25 a 49.99 nmol/L y en el grupo de VD 50 a 74.99 nmol/L el 66% tuvo DMO significativamente menor. **En Brasil: No hubo diferencias significativas entre BMD y 25(OH)D. Hiperparatiroidismo secundario se presentó en 28.6% de las mujeres con $<25\text{nmol/L}$ y en 12.2% con concentraciones entre 25 y 49.9 nmol/L .** La DMO en el 66% se correlaciono negativamente con PTH que al controlarse con edad e IMC no permaneció significativo. **Se ha sugerido que la asociación entre calcio y BMD podría no ser lineal y que Suficiente VD es suficiente para compensar efectos negativos en la ingestión de Ca en hueso.**

ESTUDIOS DE CONCENTRACIONES DE [25 (OH)D] EN POBLACIONES.

Para conocer la evidencia en poblaciones de la prevalencia de insuficiencia de vitamina D realizamos una búsqueda electrónica de la literatura médica abarcando el periodo de 1998 al 2018 utilizando las siguientes bases de datos:

EMBASE, PUBMED y Lilacs.

Se utilizaron los siguientes términos MeSH para la búsqueda:

Prevalencia	Prevalence
Vitamina D	Vitamin D, 25 hidroxivitamin D
Deficiencia de vitamina D	Deficiency/Epidemiology
Población, adultos	Ault, Middle, Age
Estudios de cohorte	Cohort Studies
Estudios longitudinales	Longitudinal studies

La búsqueda se restringió a estudios en humanos e idiomas: español e inglés, así como Estudios observacionales.

Se encontraron 71 artículos relacionados, al revisar el título y resumen descartamos 18 artículos por no encontrarse dentro de los criterios establecidos.

En los restantes se procedió a leer el resumen e incluir aquellos artículos con los datos de niveles de concentración de vitamina D o prevalencia de deficiencia de vitamina D en poblaciones; nos quedamos con un total de 53 artículos para revisar en texto completo y se resumieron 30 artículos relacionados con la tesis y los criterios establecidos se desecharon los demás por ser artículos con intervención y suplementación de vitamina D (SUPPLEMENTATION),

Estudio de pacientes con daño renal (KIDNEY FUNCTION DECLINE), búsqueda de polimorfismos (INTERFERON ALPHA GENE EXPRESSION), daños al miocardio y otras asociaciones patológicas (TB,HIV,NM,DM) así como otros resultados que modificaban la búsqueda de prevalencia de deficiencia de vitamina D en población sana (Comorbidities, pregnant and neonates, after surgeries, ill patients) así como resúmenes (Reviews)

Se procedió a la extracción de datos relevantes como: Año, Tipo de estudio, Tipo de Población, Edad promedio, Niveles de concentración de vitamina D (insuficiencia, deficiencia y normales) Método de determinación y algunos otros datos y observaciones importantes que pueden ser de utilidad en las tablas de evidencia. La extracción de estos fue llevada a cabo por la autora de la tesis y revisada por su tutora.

Tabla 3. Diseños Transversales o cohortes para prevalencia de deficiencia de vitamina D.

AUTOR (año) País	EDAD (años) POBLACION	Especificaciones Puntos de corte.	Método utilizado.	RESULTADOS	Deficiencia Insuficiencia Normalidad	Conclusiones
Bettica P, Bevilacqua m et al. (1999) Milán, Italia. [69]	\bar{x} edad :59.2± 7.7 años (41 a 80 años) 570 mujeres	Periodo postmenopáusico \bar{x} :25(OH)D hipovitaminosis 12ng/ml /o 30nmol/l Límites de PTH: 10-70pg/ml	Ca sérico y Ca en orina 24 horas Fósforo(25OHVD) RIA PTH intacta por pruebas inmunoradiométrica DMO: espina lumbar y/o femoral por DXA.	\bar{x} : Ca sérico 9.5±0.46mg/dl \bar{x} : 25(OH)D 18.3±8.3 ng/ml variación estacional /primavera y otoño)	Hipovitaminosis: \bar{x} : VD:8.3±2.3 ng/ml en 161 (28%) Normales con \bar{x} : VD:22.3±7.9 ng/ml en 409 (72%) Invierno hipovitaminosis: 38.5% Verano-Otoño hipovitaminosis: 12.5%. Con mayor frecuencia en pacientes >70 años en invierno (51%) disminuye a 17% en verano-otoño.	Todas con creatinina normal en suero:0.92±0.13 mg/dl. Y sin resultados de falla renal en orina. Pacientes con VD↓ y PTH↑ Tuvieron DMO fue menor
Goswami Ravinder (2000) Delhi, India [70]	126 pacientes \bar{x} edad Soldados: 25±5años \bar{x} edad med enfs: 23±3 años \bar{x} edad despigm: 43 ±16años \bar{x} edad embarazo 23 ± 3años 29 recién nacidos	Normalidad: \bar{x} 25(OH)D :22 .2-116.5nmol/L \bar{x} PTH-I:13-54ng/	25(OH)D.PTH intacta. Calcio. Fosfatasa alcalina y fosforo inorgánico	RIA \bar{x} 25(OH)D :22.2-116.5nmol/L . PRUEBA INMUNORADIOMETRICA \bar{x} PTH:I:13-54ng/L	\bar{x} VD Soldad os: 47.17± 11.73 nmol/L \bar{x} PTH – iSoldados:17.6±4.8 \bar{x} VD medicos: 7.89 ± 3.49 nmol/L \bar{x} PTH – imed: 38.8±18.2 \bar{x} VDdespig: 18.2 ± 11.23. \bar{x} PTH – idesp:35.3±12.6 \bar{x} VDmedprimav: 17 ± 7.98 \bar{x} VD embarazo : 160.8 ± 59	Ca dietético no fue diferente entre grupos El consumo de calcio fue significativamente diferente en las embarazadas en comparación a los soldados y a las recomendaciones de la India. La exposición al sol de los soldados es significativamente mayor al grupo médico y el grupo de despigmentación tuvo una exposición al sol de 5 minutos. El promedio de superficie de exposición al sol fue de cara y manos en invierno. En verano aumenta la exposición en un 20% durante 25 minutos en promedio.

Fradinger E.E and Zanchetta J.R.(2001) Argentina [71]	420 mujeres.>50 años	Sin criterio definido la concentración de vitamina D y ver su relación con PTH.Según recomendación de Holick En mujeres en etapa Posmenopausica	RIA para 25OHVD.Inmunoensay o para PTH.DMO con DEXA	Deficiencia vitamina D \bar{x} (25(OH)D < 25 nmol/L, 5.6%). Hyperparatiroidismo secundario (PTHi > 65 pg/ml, 7.5%).	Prevalencia de deficiencia 26.8%La concentración de vitamina D se correlaciono positivamente con DMO en el cuello femoral pero no con la espina lumbar PTH se correlacionó positivamente con edad y negativamente con DMO en cuello femoral	La edad se correlaciono con DMO en la espina lumbar (r = -0.25, p = 0.00038) y cuello femoral (r = -0.252, p = 0.0003) No se encontró una correlación fuerte con concentraciones de vitamina D y PTH y DMO. Lo que sugiere que otros factores contribuyen a la DMO
Kauppinen-Mäkielä Finland, Helsinki (2001) [72]	\bar{x} Pacientes Hospitalizados = 63a (19-91) 57 Mujeres y 49 hombres \bar{x} Edades: (\bar{x} hombres:58) (\bar{x} Mujeres:65) Pacientes ambulatorios: 99 48 mujeres \bar{x} de edad:42 años.51 hombres \bar{x} de edad:51 años. \bar{x} de edad pacientes Ambulatorios =45(16-88) Las causas principales de hospitalización: enfermedad del corazón, hipertensión, CHF y Diabetes	Deficiencia vitamina D (hipovitaminosis)15 ng/ml ó <37 nmol/L ya que el aumento de PTH aumenta en este nivel y se tienen DMO menores Def severa definida como < 20 nmol/L	RIA (DiaSorin)para 25OHVD Inmunoensa yo para I-PTH (IRMA o prueba inmunoradiometrica).D BP (Binding protein) se determinó por RIA GC globulina y anticuerpo policlonal	\bar{x} 25(OH)D (nmol/ L): \bar{x} hospitalizados 30 (5±82) \bar{x} ambulatorios 41 (12±118) Tanto 25(OH)D y DBP fueron menores en pacientes hospitalizados que en ambulatorios. Calcio en suero fue mayor en hospital que ambulatorios y las concentraciones de IPTH no cambiaron. Deficiencia severa encontrada en 20% de hombres hospitalizados y 26% en mujeres hospitalizadas. Para ambulatorios, fue de 6% para hombres y 2% para mujeres.	Deficiencia severa < (37nmol/L);hospitalizados:H:20%M:26%.AmbulatoriosH:6%.M:2%	La concentración de PTH aumenta cuando la concentración de vitamina D es de 50 nmol/L o menor, más claramente aumenta por debajo de 12.5 nmol/L. Hipovitaminosis es definida como un valor de vitamina D en suero por el cual no hay un aumento en suero de la PTH.La PTH no se modifica en la mayoría de los pacientes ya que presentan concentraciones bajas o normales a pesar de tener bajas concentraciones de Vit D. Presentándose más en mujeres que en hombres. Hipovitaminosis es común en pacientes, pero también en personas de edad media.
Rucker Diane, Allan Jane A.et al.Canadá [73] 2002	Población de 27 -89 años Hombres N:60. \bar{x} edad hombres: 63.8 años Mujeres N: 128 \bar{x} edad mujeres: 64.3años 188 pacientes de una cohorte de 1065. Con historia de suplementación y cambio de latitud (vacaciones en >40°Norte)	Insuficiencia Vitamina D =< 40 nmol/L Deficiencia Vitamina D = <25 nmol/L Normalidad: 40-130 nmol/L PTH normalidad: 13-54ng/L.Calcio normalidad: 2.10-2.55mmol/L	Medición de VD cada 3 meses. Modelos de alimentos para estimar porciones en frecuencia de alimentos.Se midieron: Calcio, Fosfato inorgánico, fosfatasa alcalina y creatinina para ver insuficiencia renal. RIA, DiaSorin para VD. Inmunoensayo para	Resultados. No hay diferencias significativas entre hombres y mujeres en términos de IMC. \bar{x} IMC hombres: 26.7. \bar{x} IMC mujeres: 27.3 Los cambios de hormonas según estaciones.PTH suero \bar{x} Invierno: 39.5 \bar{x} primavera: 39.3 \bar{x} verano: 36.3 \bar{x} otoño: 34.6. Ca suero \bar{x} Invierno: 2.3 \bar{x} primavera: 2.29	Concentración 25(OH)VD \bar{x} Invierno: 57.3 nmol/L \bar{x} Primavera: 62.9 nmol/L \bar{x} Verano: 71.6 nmol/L \bar{x} Otoño: 52.9 nmol/L.Insuficiencia =34% No hubo relación con PTH e insuficiencia. Sugieren que la disminución de PTH no es un marcador	Prevalencia de insuficiencia durante el otoño y el invierno en una población sana. Si tomamos 80mmol/L como suficiencia el 97% de los participantes tuvieron insuficiencia en algún momento del año. Durante el otoño fueron menores que en invierno Los cambios de Vitamina D mayores en invierno pueden reflejar la síntesis de D3 y 25(OH)D asociada a un aumento en la expresión del gene D3-25

			PTH intacta y osteocalcina	\bar{x} verano: 2.28 \bar{x} otoño: 2.27	de la deficiencia de vitamina D ya que está influido por el consumo de calcio.	hidroxilasa durante la primavera y el verano) que también aumenta con la exposición UVB en queratocitos. Hubo un aumento en la hormona PTH con la edad y mayor en mujeres que en hombresLa importancia de la edad como mayor determinante del estatus de vitamina D.
Szulc P. France, Lyon ([74] (2003)	Hombres de 19 a 85 años Dividido por grupos edad: G1 \bar{x} edad: 19-54(286)G2 \bar{x} edad: 55-85(595)	Deficiencia	Vitamina D.PTH. DMO y CMO de espina lumbar, cadera y cuerpo entero HOLOGIC 1000W.Osteocalcina, Fosfatasa Alcalina, PINP y telopéptido	G1: PTH baja con la edad y la Vitamina D permanece constante 25OHD cambia con las estaciones, pero no PTH ni otro marcador de recambio óseo. 25OHD se relaciona positivamente con CMO G2: Baja la concentración de Vitamina D y aumenta la PTH con la edad. G1 \bar{x} VD: 30 ng/ml G2 \bar{x} VD: 27 ng/ml		Los marcadores óseos de DMO no se correlacionaron con PTH o con 25OHD En el grupo de hombres mayores en invierno se alcanzaron las concentraciones menores de 25OHD, que PTH, marcadores de reabsorción ósea y PINP fueron más altos. Después de ajustar peso y estaciones los marcadores se correlacionaron con PTH En hombres jóvenes 25OHD y PTH tuvo una determinante en CMO igual que en hombres mayores, así como en grosor cortical y cuello femoral.
Kudlacek s, Sneider B, peterlik M et al(2003) [75] Austria	1089 pacientes de 26 a 76 años: 654 mujeres 435 hombres Edad: 50±9.6 años Consumo adecuado de vitamina D 200 UI/día para adultos jóvenes y 600 UI para adultos mayores (15 microg) Estudio transversal diciembre a Abril 1998/1999 y 1999/2000 Calcio en suero 2.2 a 2.7 mmol/L Pi (0.8 a 1.6 mmol/L PTH intacta 11-60 pg/mL medido por	Calcio Consumo de Vitamina D. Concentraciones de Vitamina D y Calcio. Densidad Mineral ósea	No hay diferencia en consumo de Calcio entre hombres y mujeres \bar{x} = 561 ± 290 mg/ día \bar{x} = consumo de VD (UI día): 101 ± 45 UI/ día \bar{x} Ca sérico = 2.39±0.17n mol/L \bar{x} 25 OHD = 20.9 ± 13.3 $\frac{ng}{mL}$ Y de \bar{x} 1, 25 OHD = 38.7 ± 17.3 $\frac{ng}{mL}$	30.2 % mujeres 25OHD > 12 ng/mL. 22.8 % hombres PTH solo 6% tuvieron valores arriba de 60 pg/mL.No hubo correlación de DMO con ingestión de calcio.	Se tuvo relación inversa de 25 OH D con la edad, sin embargo, no se alcanzó el nivel de significancia estadística.	Existe correlación en el consumo de calcio y vitamina D de manera significativa Existe correlación de DMO en vertebra con 25OHD en hombres y 25OHD y 1,25OHD en mujeres y en hombres.

	pruebas inmunológicas. 1,25 OHD se extrajo con columnas de gel OHVD normal: >20 pg/ml 25OHD se midió con pruebas de diagnóstico inmunológico Rango normal >12 ng/mL. DMO con DEXA en espina y fémur proximal					
Olivieri, Argentina, 7 ciudades al sur (de latitud 26° a 55°S) [76] (2004)	Pacientes sobre 65 años. Total: 339 \bar{x} edad: 71.3 ± 5.2 Hombres=113 Mujeres=226 Pacientes hospitalizados o de programas preventivos o sus familiares.	Corte de PTH. En 27 ng/ml. PTH normal: 20-100 pg/ml (Mc Kenna referencias) Referencia 25OHD 15-45 ng/ml Def = <10 ng/ml Insuf = 10-19 ng/ml Hipovitaminosis Moderada 20-29 ng/ml Hipovitaminosis media / deseable: 30-39 ng/ml BAP 31-95 UI/l Calcio 8.9-10.4 mg/dl.	Determinación de calcio por absorciómetro Creatinina por colorimetría Fosfatasa alcalina (BAP) 25 OHD RIA. IDS PTH-RIA.	Las concentraciones de calcio, fosfatasa alcalina y creatinina fueron normales y sin diferencias significativas. Las concentraciones de vitamina D fueron menores en el sur y el norte presento las concentraciones mayores. El sur presento una deficiencia de prevalencia del 25%, por debajo de 20 ng/ml Los niveles de PTH aumentaron en grupos con menores concentraciones de 25OHD. PTH correlaciona positivamente 10 sujetos con PTH mm tuvieron valores por arriba del rango normal >100 pg/ml y se ubicaron en los grupos de deficiencia e insuficiencia de VD.	Concentración VD: \bar{x} Sur: 14.2 ± ng/ml \bar{x} Norte: 20.7 ± 7.4 ng/ml \bar{x} region media: 17.9 ± 8.2 ng/ml Concentración PTH. PTH aumenta a partir de 27 ng/ml \bar{x} Sur: 43.3 ± 17.7 ng/ml \bar{x} Norte: 38.1 ± 14.4 ng/ml \bar{x} region media: 55.9 ± 38.7 ng/ml Deficiencia VD: N: 2%; M: 11%; S: 14% Insuficiencia VD: N: 50%; M: 53%; S: 73%	En una latitud mayor hacia el sur la prevalencia de insuficiencia aumenta. Al dividir los grupos en menores de 75 y mayores de 75 años tenemos que el grupo más viejo tiene mayores significativamente más altos de PTH mm 53.8 ± 37.5 pg/ml y menores de vitamina D: 16.3 ± 6.1 ng/ml
Holvik K Noruega, Oslo [77] (2005)	491 Hombres. \bar{x} edad = 39 años 509 Mujeres. \bar{x} = 37 años. Sujetos entre 31 y 60 años y una cohorte adicional de 20 a 30 años Paquistán, Turquía, Sri Lanka, Irán y Vietnam	Deficiencia <25 nmol/l Insuficiencia <50 nmol/l (Lips 2001)	25(OH)VD se midió por RIA (DiaSorin)	\bar{x} concentración 25 OHD: 30 nmol/l en hombres \bar{x} concentración 25OHVD: 27 nmol/l en mujeres \bar{x} 25OHD fue baja (<50 nmol/L) en todos los grupos étnicos y muy bajo < en los nacidos en Pakistán.	Insuficiencia < 50 nmol/l Mujeres = 9% Deficiencia M > 25 nmol/l = 43% Insuficiencia > 50 nmol/L en hombres: 11%	Según la estación del año, la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue menor en Junio que el Abril (24 vs 39%) Consumo de suplementos de aceite de pescado e hígado de bacalao tienen una asociación inversa fuerte con deficiencia de vitamina D en

	Inmigrantes viviendo en Oslo		Deficiencia <25nmol/l en hombres: 31.2% Paquistanes M= 64.9% Paquistanes H= 52.1% 37.2% tuvieron deficiencia de vitamina D de acuerdo a la definición <25 nmol/l. con la Mayor prevalencia de las personas de Paquistán.	todos los grupos excepto en Vietnam. Actividad física moderada en mujeres disminuyo el OR de deficiencia de Vitamina D
Luporini Saraiva, Gabriela, et al. (2005) Sao Paolo.Brazil. [78]	250 adultos mayores 65 años (173 mujeres y 77 hombres) Media=79 años.	< 25nm deficiencia 25-50 nmol insuficientes.50-100 nmol/hipovitaminosis 100 nmol suficientes	Promedio 25OxD=28.4 nmol/L compatible con deficiencia.41.9% insuficiencia.4.6% tuvieron más de 100 nmol/LPor estaciones: Los niveles por debajo de 50 nmol/L fueron: 33% en verano, 37.7% en otoño, 66% en invierno y 69.9% en primavera. Y los niveles por debajo de 25 nmol/L fueron: 13%,41%,70%y 61.8% respectivamente.	Sin diferencias significativas por color de la piel. Rayos UV con mayor radiación en el verano menos en el invierno y de manera intermedia en otoño y primavera. 25OHVD mayor en verano vs. invierno. Correlacionando R=0.98 25OH con UVR
Pepe Jessica, Romagnoli Elisabetta, et al. (2005) Roma [79]	137 hombres 19-92 años Promedio: 48±18.8 años 125 mujeres Promedio: 50.5 a±19.9 años.	Voluntarios sin enfermedades crónicas.PTH S anticuerpos policlonales 1.34 y 39-84 de la secuencia de la hormona PTHW marcado con I125 vs la terminal N 1.4 PTH T I 125 para la región 7-34 PTH N, es la diferencia entre W y T. Suficiencia >30 nmol/l	Concentración promedio de Vitamina D: 47.2±8.9 nmol./l Y la gran mayoría tienen concentraciones por debajo de 65nmol/l Febrero promedio 25OHVD: 61.2 ±25.2 Julio promedio VD:120.3±32.1 nmol/l. La regresión lineal con el mejor R ² PTH S R ² =0.128 PTH W R ² =0.042 PTH T R ² =0.078 PTH N-t R ² =0.031	La vitamina D fue la variable que explico mejor el modelo de PTH sobre todo PTH N que se explica por la edad y el calcio sobre todo en hombres. Los sujetos con insuficiencia de vitamina D con concentraciones de PTH dentro del promedio fueron más frecuentes que los que tenían un estatus de vitamina D normal
Von Mühlen San Diego, U.S.(2005) [80]	Cohorte de 615 mujeres en etapa post menopáusica Edad: 74.6±10	Hiperparatiroidismo.Con al menos 80 nmol/litro. Deficiencia Vit D igual o menor a 50 nmol/l Deficiencia de vit D menor a 30 nmol/l	Promedio 102±35 nmol/l Deficiencia 2% Hiper PT mayor a 65 ng/L =17.4% Inversamente asociados	Las concentraciones de VD y PTH varían con la estación del año. Correlación de PTH por debajo de 65 ng/l, con niveles iguales o mayores de 120 nmol/L.La relación con DMO fue independiente a la estación del año
Meddeb N (2005)Tunis, Tunisia	Estudio transversal con 389 personas	Hipovitaminosis menor igual a 37.5	Hipovitaminosis concentraciones entre 12.5 y 25 nmol/l	La hipovitaminosis se asoció estadísticamente con la multiparidad, la vestimenta y se

[36]	Edad:20 a 60 años. 49% mujeres	nmol/l.Deficiencia menor o igual a 25 nmol/l		correlaciono con el promedio de PTH que tienen relación con la (vitamina D)
Rockell, J. et al(2006) [81](2) 7)Nueva Zelanda(35-46° S)Etnias locales	Neozelandeses >15 años Cohorte: 2,946		Etnia Maori y del Pacífico	Insuficiencia48 a 84 % respectivamente (<50 y<80nmol)
Erkal M.Z, Wilde J et al (2006) Alemania [82]	994 sujetos de 16 a 69 años Alemanes,(G) Turcos(T) Inmigrantes Turcos(I)	Vitamina D <25nmol/L OHD Deficiente.<50 nmol/L Insuficiente.>40 pg/ml PTH intacta hiperparatiroidismo		Concentración de menos de 50 nmol/L VD 78% grupo T e I 29% G.Mujeres de T e I tuvieron los niveles mas bajos de VD.Las que se cubrían la cara tuvieron 5 veces mayor riesgo de tener insuficiencia Media de mujeres T 32.1 vs 35.8 nmol/l VD Hombres 39.5 vs 47 nmol/L TvsI PTHs > 40pg/ml: I:21% mujeres,31% hombresT:4% hombres y 14% mujeresG: 4% mujeres y 10% hombres.
Moussau Iran, Isfahan [83] 2005	14-18 a H=153 M= 165	Deficiencia= <20ng/ml D.Moderada=>8-15 ng/ml D.Severa= < 8 ng/ml		Deficiencia= 46% M=72.1% H= 18.3 % OR = 3.9 (1.88-3.91) Severa M= 14.5% Severa H= 0.6%
Rockell, J. et al. (2005) Nueva Zelanda [84]	5 a 14 años.Maori (456) Pacífico (646) Europeos y otros (483)Etnia Maori y del Pacífico.			Deficiencia los resultados fueron: 3 (2,12), 8 (5,14), 3 (1,7) respectivamente. Insuficiencia de 41 (29,53), 59 (42,75), 25 (15,35) Menor en invierno que en verano: 15 (8,22) y menor en niñas que en niños 5 (1,10)

				Menor en Maoris y del pacifico 9 y 15 respectivamente.		
Araujo André B, Travison Thomas G. et al. (2009) Boston [85]	Estudio Transversal Variaciones étnicas con población- hombres Hispano americanos. de 30-79 años 82 Centro américa 73 Sudamérica 82 Dominicanos 121 Puerto riqueños	25OHVD: Deficientes:<20 mg/mL (<50mmol/L) Insuficientes: 20-30 mg/mL (50-75 nmol/L) Suficientes: >30 ng/mL (>75 nmol/L) DMO: osteopenia o osteoporosis de acuerdo al cuello del fémur y T scores de cadera.	25OHD:Pto Rico: M:33±16.3 Def:26.1% BMD: 0.88 ±0.16 Rep Dom 36.7±23.6 Def:21.1% BMD:0.87±0.14 América Central 35±13.7 Def: 10.8% BMD:0.89±0.12 Sud América36.4±19.1 Def:8.5% BMD:0.84±0.12	Deficiencia de VD: OR Puerto rico 1.0 OR Rep Dom 0.8 OR Centro América 0.34 OR Sud Ame 0.25 Hay diferentes riesgos para la deficiencia de vitamina D y BMD Observamos diferencias de riesgo entre los diferentes grupos étnicos. Los puertorriqueños y dominicanos tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D y los hombres sudamericanos tienen mayor riesgo para tener menos BMD aunque tengan menos prevalencia de vitamina D.		
Gill Tiffany ; Hill Catherina L, Shanahan E Michael (2014) Adelaide, Sur de Australia [86]	Cohorte 2008-2010. N:2413. 1164 hombres 1249 mujeres \bar{x} edad hombres 49.6 ±16.2 \bar{x} edad mujeres: 51.5 ±16.9	Insuficiencia >30 nmol/L <50nmol/L Deficiencia Normalidad < 220 nmol<<7/L	Inmunoensayo EIISA y después de 2010 quimioluminiscente.	\bar{x} VD: 69.2 nmol/L 22.7% con Deficiencia (debajo de 50nmol/L) Los pacientes nacieron en su mayoría en Australia. Debido a la diferencia entre VD en hombres y mujeres se hizo análisis por sexo	\bar{x} VD <25 nmol/L 0.4% hombres 1.3% mujeres <50 mmol/L18.5% hombres 26.8% mujeres < 75 nmol/L 59.5% hombres y 68.9% mujeres Prevalencia <50 nmol/L De 45 a 54 años de 18.8 % Y de 24.4% >75 años. <75nmol/L la mayor prevalencia (64.5%) es entre 45 a 54 años y de 55 a 64 años con una prevalencia de 58.3%	Del total el 1.0% tomaron suplementos con vitamina D El efecto de las estaciones es importante en la concentración de vitamina D sérica. Se mantienen los resultados en donde en invierno tienen menos concentración que en verano. También la Latitud se ha considerado asociado con bajas concentraciones en Australia. A pesar de que estos dos factores sumen 1/5 de las variaciones de VD, los programas de suplementación se pueden llevar a cabo con éxito. Bajos niveles de vitamina D <50 y 75 nmol/L se asocian con bajos niveles de actividad física.
Groothest G. Van, Milaneschi Y. Holanda (2014) [87]	539 pacientes de 18-65 años. 62.7% mujeres Promedio de edad 39 años±14.6 Promedio de concentraciones de vitamina D: 68nmol/L	Puntos de corte: IOM Deficiencia vitamina D <25nmol/l Insuficiencia vitamina D <50 nmol/l Normalidad vitamina D >75 nmol/l	Cromatografía de Masas/ tándem DESCRIPCI ON Y CORRELACION: Sociodemográficos: sexo, edad, país de nacimiento y de los padres.	Se encontró que los niveles de VD en mujeres disminuyen con mayor edad, pero no en hombres Existió una interacción entre sexo y edad. Las personas que tienen padres no europeos tuvieron menores concentraciones de vitamina D (34.5 nmol/L) vs 69.9 nmol/L	Niveles por debajo de 75 nmol/l 40.1% Niveles debajo de 50 nmol/L 26.5%	Los individuos con padres no Europeos (Surinam, indonesia y Antillas holandesas) tuvieron significativamente menor concentración de vitamina D y se asumió que es por la variación en el tono de piel. Sin embargo faltó explorar la dieta y la conducta que se tiene de la población para evitar el sol .

	Población local e hijos de inmigrantes		Uso de anticonceptivos, filtración glomerular Consumo de alcohol 8 bebidas por semana) Con análisis de regresión lineal y regresión múltiple	La frecuencia en actividades deportivas y consumo de solo 1 bebida alcohólica a la semana tuvo correlación positiva con niveles adecuados de vitamina D y diferencias en el verano (73.9nmol/L) vs invierno (62.3)		
Bagher, L et al(2016) [88]	Teherán 444 estudiantes 46.4% secundaria 53.6% preparatoria	>30 ng/ml normal 20<D>30 ng/mlinsuficiente < 20 mg/ml deficiente Ca normal:6.7-10.7 mmol/L	μ VD =25.8 ng/ml 34.2% tuvieron insuficiencia 43.3% deficiencia 31.32 ng/ml en hombres. 19.89 ng/ml en mujeres Medición de CTX (C-telopeptido)	Pocos alimentos fortificados con VD Existe deficiencia e insuficiencia en adolescentes sanos. Se busca fortificación de VD en productos lácteos como estrategia publica		
Colette M. O'Neill, Andreas Kazantzidis, Mary J.Ryan, et al. [89] [90] (2016)	6 cohortes de adultos en Noruega (De 18-83 años) y 1 cohorte de adolescentes. 1 cohorte en Islandia (66 a 96 años) 1 cohorte en Irlanda. En comparación al proyecto ODIN para estandarizar lasconcentraciones periódicas de Vitamina D por zonas en Europa.	Deficiencia <30 nmol/L Se hicieron mediciones en Invierno (noviembre a Marzo) y en Verano (Abril a Octubre) en adultos.En Invierno a adolescentes en Noruega.	Medición de concentración de vitamina D en suero. HPLC tándem/ mes. Medición de Temperatura, presión ozono total por reporte satelital, gases atmosféricos y radiación. Con reportes mensuales. Se hizo un modelo de dosis de UVB para cada país en un periodo de 10 años, promediado por día y mes calculando JM. JM de 1000 se uso como referencia para la síntesis de pre vitamina D3. Este mínimo por arriba de 1000Jm aumenta la concentración de VD mensual <15 nmol/L en invierno. Una dosis de UVB (definido como el promedio de dosis al mes) se calculó de	Se presentaron variaciones de 4 poblaciones seleccionadas del proyecto ODIN para ilustrar las variaciones UV y el estatus de Vitamina D en suero. En Noruega, Islandia y Finlandia todos por encima de 60°N tienen un modelo de dosis de UVB menores en comparación al resto de Europa. Noviembre a Febrero tienen una dosis en promedio menor a 100 Jm llamado el invierno de vitamina D, alcanzando dosis de UVB menores a 1000 Jm hasta por 6 a 8 meses en algunas regiones (69°N) dosis en la que la producción de pre VD es menor. El invierno de VD en Irlanda UK y Holanda es de 5 meses en promedio y de 6 meses en Dinamarca. En Grecia con una latitud de 35 a 41°N alcanza UVB mensual de 9800 Jm, lo cual es mayor que cualquier otra región de Europa de este estudio. Su invierno de Vit D dura dos meses en el norte de Grecia y Atenas y en Creta es nulo.	En cuanto a las concentraciones séricas de vitamina D. Irlanda. En adultos de 18 a 87 años de edad presentan una diferencia de 25 nmol/L en promedio entre el Verano y el Invierno. En Islandia y Noruega el nadir en invierno es de 54.8 y 56.9 nmol/L respectivamente. Y el nadir en irlandeses es en promedio 40.6nmol/L. y los máximos son 65.7 nmol/L en Islandia, 68.9 nmol/l en Noruega y 77.4nmol/L en IslandiaEn los adolescentes de Noruega no se tomaron VD en 4 meses de Verano pero el promedio en invierno es de 40 nmol/L, lo que es 25 nmo/L menos que en los adultos.	Se da una visión general de las dosis de UVB en 10 años de 2003 a 2012. Que muestra claramente una decreciente tendencia de disponibilidad de UVB de sur a norte. Este modelo de UVB muestra el aumento de invierno de vitamina D de sur a Norte de igual forma que contribuye a la alta prevalencia de VD en adultos durante el invierno. Sin embargo, se destaca que a pesar de esta disponibilidad la prevalencia de VD se combina con conductas tradicionales como no dormir siesta en adultos mayores del norte, la pigmentación menor y la conducta de buscar el sol y la vestimenta y vacaciones, así como en la ingestión de vitamina D.La mayor ingesta de vitamina D en países del norte puede facilitar que se tengan menores fluctuaciones en estas poblaciones. En Islandia y Noruega se estimó un consumo en 2011 de vitamina d entre 12 y 7 mg/día ya que utilizan hígado de bacalao y

			manera mensual en un año		Deficiencia de VD en Noruega: Invierno: 2.2% Verano: 0.5% Reykjavik: Invierno:9.7% Verano: 7.1% Irlanda Inverno:23.8% Verano:0.8%	aceites de pescado como alimentos tradicionales
Bromage Sabri, Rich-Edwards Janet, et al. [89] (2016) Mongolia	20-50 años.Trabajadores trabajando en intemperie y trabajadores en interiores	Deficiencia <10mg/mL 10 a <20ng/mL 20 a <30 ng/mL Mayor a 30 ng/mL	Promedio VD: 22.5ng/mL en verano 7.7 ng/ml en invierno Trabajadores en interiores tuvieron -2.3 ng/mL menos de VD que los trabajadores en intemperie Con reportes de síntomas de raquitismo en 1992 en menores de 5 años en el 42.4% de la población	Bajo consumo de alimentos con VD y/o fortificados. Sin embargo la predicción de consumo de VD o multivitamínicos no predice concentraciones en suero		Se dan conclusiones en base a la disminución de la exposición solar en invierno y primavera.
Hossein Khoshravi Boroujeni, Nizal Sarrafadgan et al. (2017) Irán [91]	Estudio Longitudinal Isfahan Cohort Study (ICS) 2001,2007 y 2013. 35 años en adelante 370 pacientes	Deficiencia <25 nmol/L Insuficiencia 25-50 nmol/L Suficiencia > 50 nmol/L.	Concentración de Vitamina D se hizo con ELISA Se valido un cuestionario de consumo de 49 items.	<i>concentración VD2001</i> \bar{x} = 52.1 nmol /L <i>concentración VD2007</i> \bar{x} = 54.3 nmol /L <i>concentración VD2013</i> \bar{x} = 62.3 nmol /L No difiere en base a factores sociodemográficos. La prevalencia de deficiencia en hombres y mujeres disminuye y aumenta significativamente la suficiencia. Sin embargo, la adecuación de deficiencia e insuficiencia es alta en los tres periodos de tiempo.	Deficiencia: 2001:30.5% 2007:27.0% 2013:24.4% Insuficiencia: 2001:31.7% 2007:30.7% 2013:30.2% Deficiencia/Suficiencia: 2001:62.0% 2007:57.7% 2013:53.9%	La prevalencia de deficiencia de vitamina D bajo en el tiempo de 30.5 nmol/L a 24.4 nmol/L.No así la insuficiencia que aumento en términos generales. Esta disminución es atribuida a la conciencia del personal médico sobre el problema de deficiencia de vitamina D incluyendo la problemática de desórdenes óseos y crónicos. Sin embargo, la prevalencia de deficiencia aún se debe a la baja exposición al sol y poco consumo de vitamina D. Ya que la pigmentación de la piel tiene implicaciones sociales y de belleza.
Kagotho et al. (2018) Nairobi, Kenia.[92]	258 pacientes 18 a 65 años 191 hombres 62 mujeres Media de edad 40 años hombres	Suficiente >30 ng/ml. Insuficiente 21-29ng.mllOM \bar{x} PTH normal 15-65pg/ml \bar{x} Calcio 2.1-2.66 mmol/l	Deficientes 17.4% Insuficientes 42.6% Suficientes 40%.Los hombres muestran tener menos riesgo de deficiencia	La exposición al sol mayor a 3 horas reduce el riesgo de deficiencia de VD, aunque no sea significativo estadísticamente en un análisis de regresión multivariado.1 de cada 6 adultos son deficientes de vitamina		

	30 años mujeres			D. Sin tener signos o síntomas de deficiencia.
Grootheste G.van 2018 Holanda [87]	Invierno. Verano 53962.7% mujeres X edad= 39 años 18 a 65 años	Debajo 75 nmol/l insuficiente Debajo de 50 nmol /l: deficiente	\bar{x} 25OHVD= 68 nmol/l Mayor concentración en verano que en invierno: 73.9nmol/L vs. 62.3nmol/L	Mayores determinantes sol/Dieta
Mechenro John, Venugopal Giriprasad et al, 2018 India [93]	Rural 424 personas edad:38.2 Exposición solar de 15 a 30 min 30 a 60 min De 1 a 2 horas Mayor de 2 horas	Deficiencia: <12 ng/mL Insuficiencia 12-20 ng/mL Suficiente: > 20 ng/mL	\bar{x} VD: 20.5 (9.3) ng/mL en los participantes \bar{x} VD21.8 (10.7) entre hombres vs \bar{x} VD19.7 (8.0) en mujeres Media de 19.2 ng/mL.190 tuvieron niveles mayores a 20 ng/mL Solo el 44.8% tenían suficiente VD 59 niveles menores a 12ng/ml.	Deficiencia e insuficiencia de VD es altamente prevalente en zonas rurales del sur de India, según el tiempo de exposición solar, género y consumo de pescado.

Esta tabla resume los estudios en los últimos años y la influencia de algunos factores en la concentración de vitamina D en suero en población sana. Se ha encontrado en mujeres en **periodo postmenopáusico**, presentan en **general aumento de PTH** principalmente en aquellas pacientes con hipovitaminosis determinada **por una concentración < 30 nmol/L** o 12 ng/ml que prevalece en el 51% de las pacientes mayores a 70 años.

Existe evidencia de que la población de **adultos mayores** probablemente por los factores de riesgo citados anteriormente como la poca exposición al sol y la **disminución en la absorción intestinal y función renal**, contribuyen en poblaciones de muchas partes del mundo a la deficiencia de vitamina D, lo cual contribuye a la pérdida de hueso ^[80]. La relación entre las bajas concentraciones de vitamina D, la fragilidad del hueso y su relación con el riesgo aumentado de fracturas se sucede a lo largo del ciclo de vida desde la niñez hasta la edad adulta.^[26, 94]

En cuanto a la **exposición solar** tenemos una diferencia significativa en personas que trabajan a la intemperie como soldados que sus concentraciones de normalidad llegan hasta 116 nmol/L en comparación a las personas que trabajan dentro de oficinas con un promedio de VD en sangre de 7.89 nmol/L. En cuanto a la **latitud** se ha visto también la influencia al sur del continente en donde el 27% de mujeres adultas presentan concentraciones menores a 25 nmoles/L correlacionados con densidad mineral ósea menor en el cuello femoral y aumento en PTH a partir de 37 nmol/L.

La DMO es una condición que se obtiene de una acumulación mineral sobre todo durante la niñez y adolescencia hasta los 14 a 18 años. Se muestra que según la latitud y la estación del año se tiene mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D principalmente por exposición al sol, como en el caso de Argentina (Olivieri, Zanchetta) o Canadá ó Nueva Zelanda (Rucker, Rockell) aumentando las concentraciones en verano y comenzando a descender en otoño y por costumbres, etnias , estado fisiológico o bien edad o sexo como en el caso de los Inmigrantes árabes en Noruega, los adolescentes en Irán con mayor deficiencia y gravedad de la deficiencia en mujeres o bien pacientes ambulatorios en Finlandia o Francia ^[72, 77, 95]

En un estudio en **población sana de hombres y mujeres canadienses se muestra un aumento importante en el promedio de las concentraciones de vitamina D durante la primavera.**

En algunas poblaciones la buena exposición al sol no es una garantía, como fuente de vitamina D, ya que en países mediterráneos como Grecia, Italia y España que tienen buena exposición al sol reportan las concentraciones de vitamina D más bajas en Europa[96]. Se ha visto que en países europeos ubicados por arriba de los 60°N muestra claramente una decreciente tendencia de disponibilidad de UVB de sur a norte. Al estudiar esto con un modelo de UVB durante el año se muestra el aumento de invierno de vitamina D de sur a Norte de igual forma que contribuye a la alta prevalencia de VD en adultos durante el invierno. Sin embargo, se destaca que a pesar de esta disponibilidad continúan bajas concentraciones incluso en países más al sur. Ya que la disponibilidad en la prevalencia de VD se combina con conductas tradicionales como no dormir siesta en adultos mayores del norte, la pigmentación menor y la conducta de buscar el sol y la vestimenta y vacaciones, así como en la ingestión de vitamina D.

Los **factores genéticos y étnicos** posiblemente tienen algún papel en la deficiencia de vitamina D. Otras influencias son la estación del año y su duración, la dieta, contenido de grasa en el cuerpo, la mala absorción de alimentos, el uso de medicamentos y finalmente la edad que juega un papel determinante. [6, 97]

En un estudio en población sana de hombres y mujeres canadienses con un aumento importante en el promedio de las concentraciones de vitamina D durante la primavera (tabla 2).

En Irán, los adolescentes de 14 a 18 años, tomando en cuenta la deficiencia como <20 ng/ml encontraron una alta prevalencia en las mujeres (72%) en comparación a los hombres (18.3%), con una exposición al **sol inversamente proporcional a la severidad de la deficiencia.** [83]

Estas diferencias nos indican que la tolerancia a la deficiencia de vitamina D es diferente en cada población grupo de edad estudiado.

En un estudio realizado en Noruega en inmigrantes de diferentes países (Turquía, Sri Lanka, Irán, Paquistán y Vietnam) se encontró que el 37 % de esta población tiene deficiencia que es aún mayor en las mujeres paquistaníes (64%) (< 25 nmol / L), en este estudio hubo una relación directa con la estación del año y fue inversamente proporcional a la educación de la población [77].

En Argentina Oliveri et al,[76] reportaron en 2003 insuficiencia de vitamina D de adultos mayores en una población del sur de Argentina y lo relacionaron con el nivel de PTH en sangre,

donde encontraron que solamente los niveles de deficiencia (< 10 ng/ml) hay una relación en los datos expuestos [76].

En Argentina también se han reportado mayores concentraciones de vit D en el Sur de Argentina en comparación con Buenos Aires en población de neonatos

En México concentraciones séricas reportada por Larracilla J donde se determinan los niveles séricos en recién nacidos en 1988. Estableciendo valores para los niños eutróficos en 19.4 mg/ml y en los pretérmino de 18.7 mg/ml. [51]. Además de los estudios de Ensanut y Clark et al previamente reportados.

Adicionalmente se tienen estudios que muestran una asociación entre las concentraciones de vitamina D y Densidad mineral ósea sobre todo en adolescentes. [98]. La densidad mineral ósea es una condición que se obtiene una acumulación mineral sobre todo durante la niñez y adolescencia hasta los 14 a 18 años. No solamente la pigmentación y exposición al sol son factores que definen las concentraciones de vitamina D. Los factores genéticos y étnicos tienen algún papel en la vitamina D ya que la deficiencia de esta vitamina no solo depende de ser o es de común en los grupos caucásicos, la encontramos en poblaciones asiáticas, árabes, negros africanos o afroamericanos o hispánicos.

Otras influencias son la estación del año, dieta, contenido de grasa en el cuerpo, la mala absorción de alimentos, el uso de medicamentos y finalmente la edad que juega un papel determinante [6, 97]. En cuanto a las técnicas más utilizadas para la determinación de la 25OHD, la más utilizada es por inmunoensayo o HPL, que son técnicas paralelas con determinaciones muy precisas por lo que se puede decir que son equivalentes en este sentido. [99] Como se puede observar en los estudios publicados tanto la prevalencia de deficiencia, así como otros factores relacionados con la misma difieren en las poblaciones estudiadas. Era deseable que nuestro país realizara un estudio en población mexicana para conocer las concentraciones de vitamina D, ya que como se vio en los antecedentes existen varias patologías asociadas a esta deficiencia, que puede corregirse con facilidad agregando vitamina D a la dieta o recomendando mayor exposición al sol. [100]

PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:

La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para el desarrollo de patología del hueso en todas etapas de la vida. Se asocia a raquitismo en los niños, osteomalacia en los adultos y osteoporosis en los adultos mayores. La OP (osteoporosis) es la enfermedad más frecuente del

hueso cuya consecuencia son las fracturas por fragilidad que representan un gran problema de Salud Pública.

El raquitismo y la osteomalacia son específicamente trastornos que cursan con un defecto en la mineralización de la matriz orgánica del esqueleto, mientras que la osteoporosis es un grupo de enfermedades caracterizada por una masa ósea cuantitativamente baja, pero la composición del hueso remanente es químicamente normal, es decir se produce una reducción de la masa ósea por unidad de volumen.

En México, una de cada doce mujeres y uno de cada 20 hombres tendrá una fractura de cadera después de los 50 años, y las fracturas vertebrales se encuentran en el 19.5% de las mujeres y el 9.8% de los hombres mexicanos. [101] El costo directo solo de las fracturas de cadera en nuestro país en 2006 asciende a 89 millones de dólares. Según el reporte de Grupos relacionados al diagnóstico publicado por el IMSS en el año 2017 los costos actualizados para junio del 2021 fueron de 23,822.38 USD para 2377 GDR.

Existen algunas publicaciones aisladas en nuestra población de vitamina D, pero su relación con la PTH y la DMO no ha sido explorada y como se vio en el marco teórico. La información de estas asociaciones es controversial, algunos reportes indican que existe una relación inversa entre los niveles de PTH y VD y la DMO, en otras palabras, la DMO puede encontrarse disminuida en los pacientes que tienen hipovitaminosis D. Otros autores no encuentran esta relación.

El presente estudio plantea buscar la relación entre estas variables

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la concentración sérica de vitamina D y su asociación con la PTH y DMO en una muestra de adolescentes y adultos de (14 a >65 años) clínicamente sanos de ambos sexos provenientes del Valle de México?

PICOS acrónimo para la pregunta de investigación

P= paciente o población. adolescentes y adultos del estado de México

I = intervención medición de DMO, y toma de PTH y vitamina D

C= comparador (grupos sin intervención) no hay comparador (dentro del mismo grupo, los individuos sin disminución de VD

O= outcome (relación de PTH con DMO) relación entre la DMO PTH en la muestra

S = estudios Corte seccional analítico

HIPÓTESIS ESTADÍSTICA:

Ho= La concentración sérica de vitamina D no tiene asociación en una muestra de adolescentes y adultos de (14 - >65 años) clínicamente sanos de ambos sexos provenientes del Valle de México

H1=La concentración sérica de vitamina D tiene asociación con la DMO y PTH en una muestra de adolescentes y adultos de (14 - >65 años) clínicamente sanos de ambos sexos provenientes del Valle de México

HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Aquellos sujetos con deficiencia de vitamina D tendrá una relación inversamente proporcional con los niveles de concentración de PTH y directamente proporcional a la densidad mineral ósea.

OBJETIVOS

Primario

Determinar la concentración de VD y de deficiencia de vitamina D en la población mayor de 14 años sanos del Estado de México y asociarla con los niveles de PTH intacta y DMO.

Secundarios

Determinar la ingesta de calcio de dieta en esta población y correlacionar esta variable con la VD, PTH y DMO

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Transversal analítico.

Universo de Estudio

El estudio se realizó en una muestra de 585 individuos del Estado de México. La muestra se reunió entre Julio 2010 y marzo 2011.

Los sujetos fueron invitados a participar en el estudio a través de promocionales dirigidas a estudiantes, empleados, profesores y sus familiares de la Universidad Autónoma del Estado de

México. Se trato de una muestra no probabilística, pero buscando un equilibrio y representatividad se recluto de acuerdo a estratos de edad y sexo. Los estratos de edad fueron: Menores de 25 años. De 25 a 50 años y mayores de 51 años.

El presente proyecto se realizó en el Centro de Investigaciones Médicas de la UAEM en colaboración con la Unidad de Investigación de Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y la Unidad de Investigación Epidemiológica en Servicios de Salud del IMSS Estado de México.

Los resultados de la prevalencia de la vitamina D y su asociación con PTHi han sido publicados previamente en. Arch Osteopors 2015:10:19 Patricia Clark et al. este trabajo de tesis busca si hay una relación entre las concentraciones de 25OHD y la densidad ósea.

PROCEDIMIENTOS

Reclutamiento de Pacientes y Características Demográficas.

Todas las características demográficas y factores asociados con salud ósea se evaluaron a través de cuestionarios estandarizados autoaplicables y validados en otros estudios en México. (ANEXO 1)

Cuestionarios aplicables:

Los cuestionarios que se utilizaron en este estudio fueron diseñados utilizando reactivos de cuestionarios validados en nuestra población. Este instrumento incluye variables demográficas, socioeconómicas, historia familiar de enfermedades crónico-degenerativas, historia personal de enfermedades, frecuencia de alimentos, ejercicio y estilos de vida (tabaquismo, alcoholismo, uso de medicamentos, exposición al sol, color de piel y antecedentes gineco-obstétricos).

La experiencia en los años previos permite documentar que la información recolectada por medio de estos instrumentos es de buena calidad, con más del 98% de respuesta en los reactivos de distintas secciones.[102] La aplicación de este cuestionario a los sujetos del estudio fue realizada por dos entrevistadoras que se encontraron capacitadas para la aplicación del mismo.

Una copia de este cuestionario puede verse en el anexo 1.0

Se llevaron a cabo los siguientes pasos de reclutamiento y valoración basal de los sujetos:

- 1) Invitación a participar en el estudio a los sujetos elegibles en los sitios de reclutamiento elegidos.
- 2) Realización de charla informativa acerca del estudio.
- 3) Firma del consentimiento informado por parte de los padres y asentimiento informado de los niños menores de 18 años. (ANEXO) Obtención de muestra

sanguínea con previo ayuno de 8 horas para determinar concentraciones de VD y PTH en suero.

- 4) Toma de medidas antropométricas (peso y estatura) por personal previamente estandarizado.
- 5) Aplicación de cuestionario a los padres y/o tutores.
- 6) Entrega de resultados de diagnóstico nutricional y orientación alimentaria.
- 7) Se agendó una cita para realizar una densitometría ósea en columna para determinar densidad mineral ósea.
- 8) Almacenamiento de muestras sanguíneas para su posterior procesamiento.

Estudios clínicos y de gabinete

Para la obtención de la muestra sanguínea se llevó a cabo el siguiente protocolo:

Operaciones del manejo de muestras sanguíneas para determinación de 25(OH)D y PTH

- Para el tubo con EDTA (Vacutainer rojo) se obtuvieron 6 ml de sangre.
- Se etiquetaron con los datos del participante y fecha.
- Se esperó la formación de coágulo (no más de 15 minutos) y se colocó en la centrífuga a 3000 RPM por 15 minutos.
- Una vez centrifugados los tubos, se envolvieron en papel aluminio y acomodados en una rejilla porta tubos dentro de una hielera, para su posterior traslado al laboratorio del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- El suero se dividió en 2 alícuotas que se colocarán en microtubos (uno para 25(OH)D y otro para PTH).
- Las muestras para PTH se corrieron en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. La PTH fue determinada por RIA y los elementos restantes por pruebas fotométricas (Siemens ADVIA chemistry Systems).
- Las muestras para 25(OH)D se almacenaron en el contenedor REVCO a -70°C del mismo laboratorio, para posteriormente ser recogidas por un laboratorio externo que las llevó la Universidad de Tufts en Boston Massachusetts, Estados Unidos. Se utilizó la técnica de cromatografía líquida con espectroscopia de masa tándem (LC-MS)

Las mediciones somatométricas se realizaron por personal capacitado para estos fines por medio de estadímetro convencionales y básculas previamente calibradas. El peso se midió con la metodología indicada, sin zapatos y vistiendo lo mínimo posible.

Se midió peso (reportado en kilogramos) y talla (reportado en centímetros) usando un estadímetro convencional. Reportamos índice de masa corporal como el radio del peso/talla (m^2) clasificado y descrito en operacionalización de las variables.

El personal del centro estaba capacitado para la extracción y cuidado de las muestras biológicas, la coordinadora del estudio realizó la obtención de suero, refrigerado y transporte de las muestras. La persona responsable de realizar la densitometría estaba capacitada para la utilización de este equipo el cual se calibraba diariamente y cumplió a su vez con todas las especificaciones para la realización de esta prueba.

Todos los datos fueron vaciados en una base de datos (SPSS v17) para su análisis.

Densidad Mineral ósea

La determinación de los cambios en la densidad mineral ósea y su monitoreo son posibles con la utilización de la técnica de absorciometría dual de rayos X (DXA) considerada el estándar de oro, debido a su precisión, sensibilidad y dosis bajas de radiación. Ésta se utiliza para medir la densidad mineral ósea (DMO) de la espina lumbar, cadera, cuerpo total y brazo. Su utilidad radica en que se puede conocer el contenido de Ca^{++} en el hueso formando parte de los cristales de hidroxiapatita y establecer el riesgo de fracturas y es útil para el seguimiento de los pacientes con pérdida de hueso. Los criterios que definen la osteoporosis y la masa ósea baja son los publicados por la OMS en 1994.^[59, 60, 103] Utilizando esta técnica con error de precisión menor de 2% y las facilidades logísticas para las mediciones lo convierten en un procedimiento de gran utilidad para estudios a gran escala. La media de los valores de DMO en mujeres de 20 a 35 años de nuestra población, sin antecedente de artritis reumatoide, disfunción tiroidea, insuficiencia renal ni uso de esteroides, anticonvulsivantes o anticoagulantes será empleado como valor de referencia para establecer puntos de corte que nos permitieran identificar la presencia de osteopenia (entre 1 y 2.5 DE por debajo de la media) u osteoporosis (más de 2.5 DE por debajo de la media), de acuerdo a las recomendaciones.

Estas mediciones, nos permitieron documentar los cambios en DMO como evento de estudio. La información derivada de este estudio se digitalizó para su almacenamiento computarizado, permitiendo su evaluación en distintos momentos de acuerdo con necesidades del estudio.

Consideraciones Éticas.

Se considera que este estudio es de riesgo mínimo de acuerdo con el Título segundo art: 13, 14, 16, 17 parte II de la Ley General de Salud, por lo que es necesario recabar la firma del consentimiento informado a los padres o tutores y el asentimiento informado a niños de 8 a 17 años 11 meses. Cumple con las especificaciones de los artículos 14, 34-39 en referencia a los estudios realizados en investigación en menores de edad.

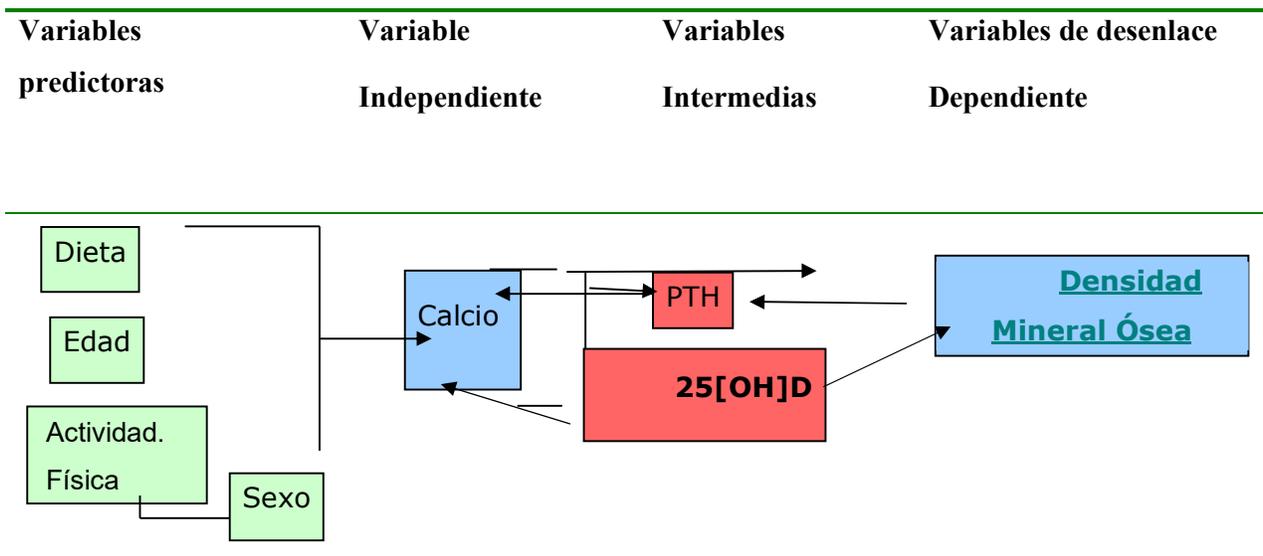
El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” el 23 de marzo del 2010 con el número HIM/2009/048

Para la determinación de 25(OH)D la muestra se obtuvo en el Centro de Investigaciones Médicas de la Universidad Autónoma del Estado de México (CICMED). Se realizó una convocatoria a empleados y familiares de escuelas secundarias y preparatorias del Estado de México y centros de retiro para aquellos mayores de 60 años.

El estudio consiste en un estudio transversal analítico. La determinación de 25(OH)D, el proyecto se realizó en el CICMED en colaboración con la clínica Osteosol.

Previo explicación de los objetivos y la firma del consentimiento informado, se aplicaron los cuestionarios que fueron diseñados para este estudio, se realizó la densitometría ósea y posteriormente se obtuvieron las muestras sanguíneas para la determinación de los exámenes de laboratorio.

Modelo Conceptual de Variables



El modelo conceptual de variables representa las variables predictoras de la densidad mineral ósea definidas como dieta, edad, actividad física y sexo y sus relaciones para explorar las variables independientes e intermedias como el calcio, PTH y VD conceptos que definen l al final la variable de desenlace que esperamos como es la Densidad Mineral Ósea (DMO)

Operacionalización de las variables:

Tabla 4.

Variable	Definición
Concentración de Vitamina D	<p>Definición Conceptual Concentración de [25(OH) D] 25-hidroxicolecalciferol en plasma en ng/ mL .</p> <p>Definición Operativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través de la obtención en suero se hizo un análisis por medio de cromatografía líquida con espectroscopia de masa tandem (LC-MS) y se determinó su concentración. <p>Tipo de Variable Numérica Continua</p> <p>Unidad de análisis. nanogramos/dl</p>
Densidad Mineral Ósea	<p>Definición Conceptual: Concentración de Minerales que forman parte de la estructura ósea, según el análisis de la prueba.</p> <p>Definición Operativa: A través de la densitometría ósea en dos regiones (cadera y columna) . Estas mediciones serán realizadas por personal capacitado de manera estandarizada. El instrumento utiliza absorciometría dual de Rayos X (DEXA) con una técnica con error de precisión menor de 2% OMS 1994:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalidad • Osteopenia (entre 1 y 2.5 DE por debajo de la media) • Osteoporosis (más de 2.5 DE por debajo de la media), de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. <p>[104]</p> <p>Tipo de Variable: Categórica Unidad de Análisis:</p>

	Gramos de calcio contenidos en un centímetro cuadrado de hueso
PTH intacta	<p>Definición Conceptual: Hormona que estimula la reabsorción de calcio en el hueso, reduce la pérdida de calcio por vía urinaria</p> <p>Definición Operacional: Se analizó en suero a través de la técnica de inmunoquimiluminiscencia (IRMA) que incorpora dos anticuerpos policlonales para hormona Humana. Uno directamente para la media y Terminal de la región C terminal y la segunda para unir la región N Terminal., para la identificación de la hormona activa que identifica los aminoácidos peptídicos del 1 al 84.¹</p> <p>Los elementos remanentes se hicieron con muestras fotométricas (Siemens ADVIA) [105]</p> <p>Tipo de Variable: Numérica continua</p> <p>Unidades: µmol/L</p>
Edad (Demográfica)	<p>Definición conceptual. Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de la entrevista.</p> <p>Definición operativa. Se registrará la fecha de nacimiento de la paciente de acuerdo a ello se estimará la edad de la paciente.</p> <p>Tipo de variable. Cuantitativa discreta.</p> <p>Unidades. Años cumplidos.</p>
Sexo (Demográfica)	<p>Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.</p> <p>Definición operacional: Se determinará mediante la determinación en la encuesta directamente del paciente y se corrobora posteriormente por la observación del paciente.</p> <p>Tipo de Variable. Nominal</p> <p>Unidades. Hombre o Mujer.</p>
IMC para edad y sexo (Antropométricas)	<p>Definición Conceptual: El índice de masa corporal es una medida segura y válida de peso relativo en niños y adultos, recomendada para el uso clínico. Además de que ha sido ser un buen predictor para la masa mineral en niños (14)</p> <p>Niños y Adolescentes: Diversos grupos de expertosⁱ han elegido su uso para definir el sobrepeso en niños y adolescentes, sin embargo la interpretación no es la misma que en los adultos debido al crecimiento de los niños y a los cambios en su grasa corporal.</p> <p>Definición Operacional/ Niños y Adolescentes: Para su interpretación se emplean como referencia las tablas desarrolladas por la NCHS publicadas en Mayo</p>

del 2000ⁱⁱ. De acuerdo con los datos epidemiológicos se recomienda usar los percentiles con los siguientes puntos de corte:

- **Bajo peso** cuando el IMC se encuentra debajo del **5 percentil**
- **Sobrepeso** cuando el IMC se encuentra entre el **85 y 95 percentiles**.
- **Obesidad** cuando el IMC se encuentra por arriba o en el **95 percentil**

Se ha observado que aquellos niños que tienen un IMC por arriba del 95 percentil tienen mayor riesgo de obesidad en edad adulta, así como de dislipidemias y de hipertensión arterial.

Definición Operacional / Adultos:

De acuerdo a la NOM-174-SSA1-1998 para el manejo integral de la obesidad se recomienda usar los siguientes puntos de corte:iv

- **Normal**, para adultos con un IMC menor igual a 24.99 e >igual a 18.5
- **Sobrepeso**, para adultos con un IMC mayor de 25 y menor de 27 en población adulta general y en población adulta de talla baja, mayor de 23 y menor de 25.
- **Obesidad**, determinada por un IMC mayor de 30 y en población de talla baja menor de 25.
- **Bajo Peso, determinada por un IMC menor a 18.5**

Tipo de Variable: Ordinal.

Unidades:m/cm³.

**Peso
(Antropométricas)**

Definición Conceptual:

Es una medida de masa corporal total. Refleja cambios en el balance de energía y es importante para detectar crecimiento anormal, obesidad y desnutrición.

Definición Operacional:

Técnica de Medición: Se utilizo una báscula electrónica portátil modelo TANITA 1631, con rango de precisión de 0.1 kg. Una vez llevado a cero el peso a la línea de referencia, se le indica al sujeto que se pare en el centro de la plataforma, descalzo, con la menor cantidad de ropa posible y sin que el cuerpo entre en contacto con objetos aledaños. Una vez adoptada la posición referida se reporta la lectura de la medición. El valor del peso que se registra es el de los 100 g más cercanosⁱⁱⁱ.

Tipo de Variable:Numérica continua

Unidades:kg

<p>Talla (Antropométricas)</p>	<p>Definición conceptual: La talla es un indicador principal del largo de los huesos. La estatura es la distancia máxima entre la región plantar y el vertex, en un plano sagital.</p> <p>Definición Operacional: <u>Técnica de medición:</u> Se utilizó un estadímetro SECA portátil, modelo 1013522. Con el sujeto descalzo y con la menor cantidad de ropa posible, se le indica que se coloque de pie con los talones unidos tocando la superficie vertical donde está colocado el estadímetro. Los bordes internos de los pies deben estar en ángulo aproximado de 60 grados. Los brazos deben de caer a los lados del cuerpo y la cabeza orientarse en el plano horizontal de Frankfort, lo cual se logra adecuadamente cuando la visión del sujeto se proyecta en el mismo plano de la línea imaginaria tragio-orbital. Se registra el valor de la medida al 0.1 cm. más cercano.[106]</p> <p>Tipo de Variable: Numérica Continua</p> <p>Unidades: Metros.</p> <p>* Se determina como talla baja en la mujer adulta a una estatura menor de 1.50 y para el hombre menor a 1.60 metros.</p>
<p>Actividad Física</p>	<p>Definición Conceptual: Se define como todos los movimientos corporales de la vida cotidiana, como trabajo, actividades diarias, recreación, ejercicio y actividades deportivas². Constituye una parte importante y variable del gasto energético.</p> <p>Definición Operacional: El nivel de actividad física se estima en minutos por semana y nivel de actividad de acuerdo a la intensidad y duración con que los participantes refirieron realizar diferentes tipos de actividad física durante una semana típica en el último año. Las actividades contempladas son: caminar, correr, andar en bicicleta, realizar ejercicios aeróbicos, bailar y nadar, entre otros</p> <p>Tipo de Variable: Numérica continua.</p> <p>Unidades: minutos/ semana</p>

² Mantenerse en forma. Organización Panamericana de la Salud. www.paho.org. Washington, DC20037, USA.

Análisis Estadístico. Tamaño de Muestra pasar a análisis estadístico

Se estableció el tamaño de muestra para un estudio transversal usando muestreo aleatorizado con ayuda del software EpiInfo Version 6 (Statcalc).

Tabla 5.

Población de 14 a 20 años para un tamaño de muestra de 1500 con un Nivel de Confianza del 95%	242
Población de 30 -50 años para una población de 2,500 individuos con un Nivel de Confianza del 95%.	248
Población >50 años para una población de 2000 individuos con un Nivel de Confianza del 95%.	252
Total de muestra:	752

Análisis Descriptivo:

En todos los casos el análisis estadístico se hizo usando la versión 17 de SPSS para Windows. Se realizó estadística descriptiva por sexo y estrato de edad para reportar las prevalencias de deficiencia e insuficiencia de Vitamina D. Para ajustar la asociación de 25(OH)D con la DMO por diversas variables (PTH.) Se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Para todos los análisis, se consideró significativo un valor de $P < 0.05$.

La estadística descriptiva se realizó utilizando promedios y desviaciones estándar ($\bar{X} \pm DS$) para las variables continuas y frecuencias con sus estimaciones de proporción, así como la estimación de proporciones para variables categóricas y promedios e intervalos de confianza para las numéricas (IC 95%).

RESULTADOS.

Los resultados preliminares de este trabajo se encuentra reportado en la siguiente referencia:

High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. Patricia Clark et al. Arch Osteopors 2015;10:19. Este trabajo de tesis busca una relación entre las concentraciones de 25 D y la densidad ósea.

Estadísticos descriptivos

1.1.4 Demográficos de población:

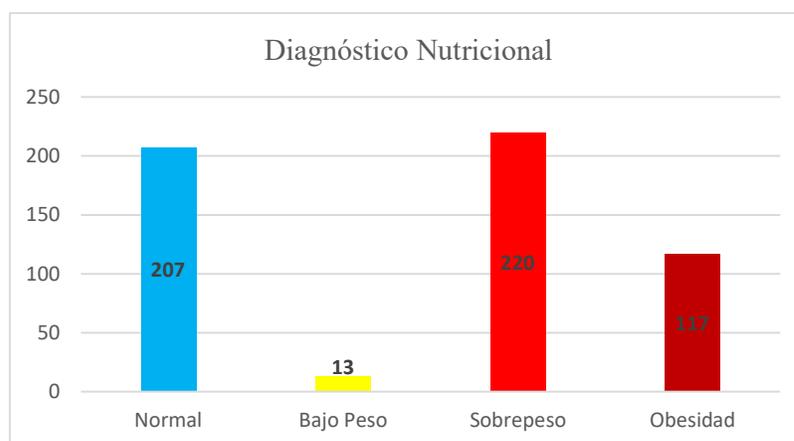
De un total de 585 sujetos, 55% fueron mujeres, 45% hombres. La muestra se dividió en tres grupos de edad (14 a 29 años, 30-50 años y mayores a 51 años).

Tabla 6. Edad Por sexo.

	Edad promedio	IC95% LI	IC95%LS	Error
Hombres	40.19	38.15	42.23	1.034
Mujeres	42.68	40.99	44.37	.857

El promedio de edad fue de 40.2 años en hombres y de 42.7% en mujeres y la mayoría de los hombres reportaron tener un trabajo de oficina en un 27.6% y la mayoría de las mujeres son amas de casa en un 34.7 %.

Gráfico 1. División de diagnóstico nutricional según su IMC.



Mostramos en este gráfico de división diagnóstica por IMC, Índice de Masa Corporal como se encuentra en la descripción de variables (Normalidad menor de 25, sobrepeso >27 y Obesidad > 30) que existió una alta prevalencia de sobrepeso en la población de 41.4%, en donde el 45.1% fueron hombres con sobrepeso y 21.1% de las mujeres presentaron obesidad.

Tabla7. Porcentaje diagnostico nutricional

	Porcentaje
Normal	37.2
Bajo Peso	2.3
Sobrepeso	39.5
Obesidad	21.0
Total	100.0

La población con sobrepeso y obesidad es del 60,5% en ambos sexos.

Tabla 8. Diagnóstico de riesgo por IMC.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Normal	207	37.2	37.2
Bajo Peso	13	2.3	39.5
Sobrepeso	220	39.5	79.0
Obesidad	117	21.0	100.0
Total	557	100.0	

Los hombres tuvieron una mayor frecuencia de sobrepeso y las mujeres de obesidad. Más del 50% de la población se encuentra entre los 25 a los 51 años para ambos sexos, con una media de 41.6 (± 15). El porcentaje más alto fué de 39.5% de sobrepeso para ambos sexos. El 27.6% de los hombres, tuvieron trabajo de oficina mientras que de las mujeres solo el 11.4%. El 34% de las mujeres y el 0% de los hombres se dedicaban al hogar.

Tabla 9. División por grupos de Edad en 3 categorías para ambos sexos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menores de 20	39	7.0	7.0
20 a 49 años	351	63.0	70.0
50 y mayores	167	30.0	100.0
Total	557	100.0	

La población dividida en 3 grupos de edad refiere que la mayoría está entre los 20 y 49 años con un 63%, seguidos por los de 50 y mayores con un 30% y los menores de la población de 20 años son solamente el 7%.

Tabla 10. Concentración de Vitamina D sérica por sexo.

Concentración de Vit. D Sérica. ng/mL			
Media Hombres		23.16	0.45
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	22.27	
	Límite superior	24.06	
Media Mujeres.		19.90	0.33
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	19.23	
	Límite superior	20.56	

La población total de hombres presenta una concentración sérica promedio de 23.16 (0.46)ng/mL que según nuestro punto de corte de 21 a 29 ng/mL se encuentra determinado como insuficiencia

La población total de mujeres presenta una concentración sérica promedio de **19.9 (0.33)** ng/mL que se encuentra en el rango de deficiencia y de insuficiencia según la IOM.

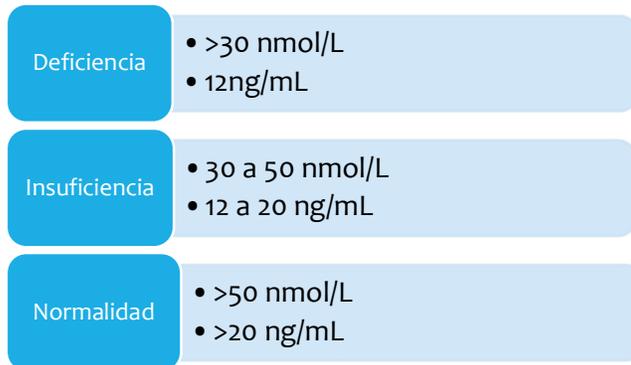


Tabla 11. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de 25(OH) en la población de estudio por sexo y edad

VARIABLE	Normal ≥ 30 ng/ml	Insuficiencia 21-29 ng/ml	Deficiencia ≤ 20 ng/ml
TOTAL n(%)			
14-29 años	18 (11)	74 (45.4)	71 (43.6)
30-50 años	21 (7.4)	131 (46.1)	132 (46.5)
Mayores a 51 años	17 (12.3)	69 (50)	52 (37.7)
HOMBRES n(%)			
14-29 años	11 (13.4)	43 (52.4)	28 (34.1)
30-50 años	18 (14.6)	63 (51.2)	42 (34.1)
Mayores a 51 años	8 (12.7)	41 (65.1)	14 (22.2)
MUJERES n(%)			
14-29 años	7 (8.6)	31 (38.3)	43 (53.1)
30-50 años	3 (1.9)	68 (42.2)	90 (55.9)
Mayores a 51 años	9 (12)	28 (37.3)	38 (50.7)

En referencia a la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de 25(OH)D, utilizando los puntos de corte (<20, 21-29 y >30ng/mL), según los datos de la IOM 2011 observamos una prevalencia de deficiencia fue del 46.5% en el grupo de 30 a 50 años de ambos sexos.

El porcentaje de insuficiencia en hombres es de 65% en hombres mayores de 51 años y El grupo de 30-50 años fue el que mostró una mayor proporción de hombres con concentraciones normales. En la población femenina, la deficiencia en mujeres de 55.9% y 42.2% de insuficiencia entre los 30 y 50 años

Tabla 12. Características Basales de toda la población.

	Media		Desviación estándar	Varianza	Intervalos de confianza al 95%	
	Estadístico	Error estándar			limite inferior	limite superior
Edad en años	41.600	0.638	15.049	226.478	12.104	71.096
Indice de Masa Corporal	26.494	0.194	4.571	20.891	17.535	35.453
Calcio	8.582	0.021	0.491	0.241	7.619	9.545
Fosfatasa Alcalina	92.029	1.787	42.165	1.77	9.385	174.673
Vit D 3 (ng/mL)	21,318	0.284	6.708	44.994	8.171	34.465
Vit D ng/mL	21.467	0.286	6.750	45.565	8.237	34.698
Fósforo	3.422	0.022	0.520	0.271	2.402	4.442
Vit D (nmol/L)	53.629	0.714	16.855	284.091	20.594	86.665
Vit D3 (nmol/L)	53.267	0,710	16,758	280,816	20,422	86,112
PTH	26.775	0.475	10.921	119.270	5.370	48.181
PTH sustituida con mediana	26.777	0.448	10574	111800	6.053	47.501

El estudio referido en Chapuy et al, y en el estudio de Rucker et al, en menores de edad (<21 años) sugirió en el 2006 y la Sociedad de endocrinología en 2008 utilizar un punto de corte que se asociara con datos de raquitismo en la población pediátrica. (<15ng/mL para deficiencia y 15-20ng/mL insuficiencia, así como >20 ng/mL suficiencia) que aplicarían a la población menor de 16 años. (pre escolares < 5 años, escolar 5 a 10 años y adolescentes 11 a 16 años).

Las concentraciones de niveles de Calcio, Fósforo, fosfatasa alcalina y PTH se mantuvieron normales en ambos grupos.

Tabla 13. Concentraciones de PTH de la población de estudio

	Bajo < 11pg/mL	Normal 11-62 pg/mL	Alto > 62 pg/mL
TOTAL n(%)			
14-29 años	15 (9.2)	147 (90.2)	1 (0.6)
30-50 años	8 (2.8)	272 (95.8)	4 (1.4)
Mayores a 51 años	0 (0)	133 (96.4)	5 (3.6)

Las concentraciones de PTH fueron normales para la mayoría en un rango de 90 a 96% por rango de edad, el grupo de menores de 29 años fue el que presentó una mayor proporción (9.2%) de individuos con concentraciones por debajo de rangos normales, sin embargo, se hizo una correlación de Pearson para las concentraciones de Vitamina D y PTH en sujetos por debajo de 29 años que son los que presentaron menores concentraciones de vitamina D. Y se observa una correlación débil, negativa estadísticamente significativa ($r=-0.083$, $p=0.039$)

Se encontró una correlación negativa (-0.16) estadísticamente significativa entre los individuos que presentaban bajas concentraciones de 25(OH)D y PTH en ambos sexos.

Casi el 43.6% que tuvo menos de 20 ng/mL, es decir deficiencia, en nuestros resultados tuvieron relación inversa con PTH.

Se hizo un análisis LOESS en 3 fases para el análisis de concentración de vitamina D y PTH. Dividiendo a los sujetos con una concentración < 19 ng/mL que tuvieron una relación inversa con las concentraciones de PTH ($p < 0.01$)

En la segunda fase, con concentraciones de 20 a 29 ng/mL tuvieron una relación no significativa con una $p=0.122$ y la tercera fase con pacientes con una concentración mayor de 29 ng/mL tampoco tuvieron una relación directa ($p=0.312$)

La DMO realizada en 557 pacientes mostro que en el total de los pacientes menores de 50 años el 70% eran normales y solo el 3.6% con baja densidad ósea.

Tabla 14. Diagnóstico de masa ósea baja para la población y osteopenia para menores de 50 años

Diagnóstico de Masa ósea baja para menores de 50 años		
	Frecuencia	Porcentaje válido
Normal	390	95,1
Osteopenia	20	4,9
Total	410	100

El grupo de edad menor de 50 años, 95.1% tenían densidad ósea normal y 4.9% densidad ósea baja (390 personas con DMO normal y 20 con densidad ósea baja).

Diagnostico osteopenia OP en mayores de 50 años		
	Frecuencia	Porcentaje válido
Normal	53	36,3
Osteopenia	93	63,7
Total	146	100

100% a las 146 personas mayores de 50 años; así, **36.3%** (53 personas con DMO normal) tenían **densidad ósea normal** y 63.7% osteopenia (93 personas con osteopenia), para sumar un subtotal de ese grupo de 146 personas).

Diagnóstico de LBM por L1-L4 con criterios por edad		
	Frecuencia	Porcentaje válido
Sano	447	80,4
LBM	109	19,6
Total	556	100

En toda la población encontramos una Densidad Mineral Baja en el 19.6% del total de los participantes en Densitometría de Columna.

Diagnóstico de OP en Cadera de menores de 50 años

	Frecuencia	%
Normal	91	61,9
Osteopenia	56	38,1
Total	147	100,0

Diagnóstico de OP en Columna en mayores de 50 años

	Frecuencia	%
Normal	53	36,3
Osteopenia	93	63,7
Total	146	100,0

Para el diagnóstico de la población dividiéndola entre mayores de 50 años encontramos una frecuencia mayor de osteopenia con un 63.7% y un 38.% en menores de 50 años.

El diagnóstico de osteopenia por la medición de densidad mineral ósea como riesgo de desarrollar osteoporosis se ve en la población a partir de los 50 años tanto hombres como en mujeres, al terminar la etapa de masa ósea máxima entre los 30 y 40 años, el equilibrio entre la formación y resorción empieza a cambiar. Lo vemos en el desarrollo de osteopenia en el 16.7% de la población estudiada, mayor de 50 años.

Tabla 15. Resultados de DMO en g/cm²/ Por edad/Sexo.

		Trocanter		Columna	
< 29 a		Hombres		< 29 a	
		Hombres		Hombres	
	μ	0.884	0.884	μ	0.122 1.118
	E.E	0.011	0.008	E.E	0.011 0.009
IC95%	L I	0.868	0.868	L I	0.100 1.099
	L S	0.901	0.901	L S	0.144 1.137
De 25 - 49 a		Mujeres		De 25 - 49 a	
		Mujeres		Mujeres	
	μ	0.859	0.798	μ	0.153 1.122

	E.E	0.007	0.007	E.E	0.008	0.009
IC95%	L I	0.843	0.783	L I	0.137	1.104
	L S	0.874	0.813	L S	0.170	1.140
> 50		> 50 a				
	μ	0.784		μ	0.050	
	E.E	0.013		E.E	0.168	
IC95%	L I	0.758		L I	0.017	
	L S	0.809		L S	0.084	

Para mujeres jóvenes y hombres menores de 50 años usamos como referencia el Z-score y para mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años T-Score

En la tabla anterior vemos la media en gramos por localización de la prueba DXA por grupos de edad. En donde observamos que la media en gramos de mayores de 50 años es significativamente menor en ambos sexos y en todas las mediciones presentadas.

Cadera			Cuello femur				
< 29 años			Hombres	> 29 años		Hombres	
	μ	0.042	1.066	μ	1,063	1.044	
	E.E	0181	.0105	E.E	.0118	.011	
IC95%	L I	.006	1.045	IC95%	L I	1.039	1.022
	L S	.077	1.087		L S	1.086	1.066
25 - 49 a			Mujeres	25 - 49 a		Mujeres	
	μ	,075	1,021	μ	1.051	1.008	
	E.E	0083	.0105	E.E	.007	.007	
IC95%	L I	.058	1.001	IC95%	L I	1.036	.992
	L S	.091	1.042		L S	1.066	1.023
>de 50 a				>de 50 a			
	μ	.973		μ	.923		
	E.E	.014		E.E	.016		
IC95%	L I	.944		IC95%	L I	.892	
	L S	.002			L S	.955	

Se hizo una correlación de columna y DMO en cadera ajustado por PTH, edad y Sexo:

Para columna:

Tabla 16: **Tabla de DMO y su correlación con 25(OH)D**

	$\geq 30\text{ng/MI}$	$< 30\text{ng/mL}$
	N 37/19	N 231/298
Hombres	1.132 (1.079-1.185)	1.109 (1.087-1.13)
Mujeres	1.072 (1.0-1.144)	1.129 (1.11-1.148)
R2 (ajustada)	0.188 (0.12)	0.034 (0.026)
P	0.035	0.004
DMO cadera		
Hombres	1.035 (0.969-1.102)	1.058 (1.034-1.082)
Mujeres	0.977 (0.886-1.067)	1.028 (1.007-1.049)
R2 (ajustada)	0.115 (0.041)	0.055 (0.047)
P	0.022	0.007

Tabla 18: **Consumo de Leche en menores de 50 años**

	Dx de low bone mass en menores de 50		Total
	normales	osteopenia	
Menos de 1 x mes	16	0	16
1-3 x mes	27	3	30
1 x semana	48	3	51
2-4 x semana	47	4	51
5-6 x mes	5	1	6
1 x día	68	3	71
2-3 x día	55	2	57
4-5 x día	3	0	3
	100,0%	100,0%	

12.DISCUSIÓN.

En nuestra población con un porcentaje de mujeres de 54.1% y un promedio de edad de la población de 41 años en donde el 27.6% de los hombres trabajan en oficinas y el 34% de las mujeres son amas de casa y en donde entre hombres y mujeres el 60% , tienen sobrepeso y obesidad y el 63% de la población son entre 20 y 49 años de edad. Presentaron un 43.6% de deficiencia y un 9.6% de insuficiencia siendo el promedio en ng de concentración de VD en hombres de 23.16 ng (insuficiente) y 19.89 ng en mujeres (deficiente). Se encontró una prevalencia elevada de deficiencia, siendo más marcada en mujeres. El 43.6% tuvieron menos de 20ng/ml y se tuvo una relación inversa con concentraciones de PTH. En el estudio de Bettica et al, 1999. Los pacientes con hipovitaminosis (el 28% de las mujeres en verano y el 38.5% en invierno entre 41 a 80 años) tuvieron un incremento significativo de PTH mientras que la DMO se reportó disminuida.

En nuestros resultados tuvimos una prevalencia de insuficiencia de 45.4% de vitamina D en suero y un 46% de deficiencia ambos en los grupos de 30 años a 50 y mayores de 51 años. En la correlación de Pearson con VD y PTH en menores de 29 años hubo una relación inversa débil de $r = 0.083$ en menores de 29 años y al llevar a cabo la prueba estadística LOESS la concentración de deficiencia menor a 19ng/mL tuvo una correlación más fuerte con PTH. También en el estudio de Zanchetta en 2001 se observó una correlación de PTH relacionada con la edad y negativamente con la DMO solo en cuello del fémur.

La prevalencia en la deficiencia e insuficiencia de Vitamina D varía entre diferentes estudios encontrados en la literatura, dependiendo de la edad presencia o no de enfermedad, latitud, exposición a la radiación UV, hábitos, estación del año en que se hizo la recolección de muestras y la relación con la estación del año también demostrando que los niveles de 25OHvD toma tiempo en estabilizarse. (Luporini et al. 2005), así como la técnica de determinación de la vitamina D.

Se ha visto en diferentes poblaciones que la insuficiencia y deficiencia es similar sobre todo en población de adultos mayores. Y en poblaciones donde no se consumen alimentos ricos o enriquecidos con vitamina D. De igual manera sabemos que la población mexicana según lo reportado por Denova et al (2016) consume menos calcio y vitamina D que la recomendación diaria, donde aproximadamente el 56% de hombres y mujeres tienen un consumo inadecuado de Calcio y el 96% de la población un consumo inadecuado de vitamina D. En el estudio de

Goswami Ravinder del 2000 observamos en una población de soldados y médicos en donde la mayoría solo comen carne entre 2 a 3 veces a la semana y rara vez pescado. Por otro lado, el Ca dietético no fue diferente entre grupos solamente entre las embarazadas pero las concentraciones de VD en los soldados con una exposición al sol significativamente mayor al grupo medico presentó una concentración de VD sérica de 47.17 nmol/L considerada como normalidad de 22.2 a 116 nmol/L mientras que los médicos con una exposición menor en un 20% al sol tuvieron concentraciones de 7.89 nmol/L.

Según el reporte del Instituto de Medicina en USA (IOM 2011), la ingestión de vitamina D y de calcio para poder conservar las concentraciones séricas de ambos nutrimentos y evitar problemas de salud relacionados con osteoporosis osteomalacia y raquitismo principalmente, preparan una actualización y reportan indicadores para determinar el requerimiento promedio estimado (EAR: por sus siglas en inglés: Estimated Average requirement) correspondiente a la ingestión de la media en la población), la ingestión diaria recomendada (RDA, por sus siglas en inglés: Recommended Dietary Allowance) para cubrir al menos el 97.5% de la población, cuando la evidencia es insuficiente se desarrolla de EAR/RDA el nivel de ingestión estimado (AI: Adequate Intake), así como el nivel máximo tolerado (UL: Upper intake level) y muy importante la ingestión de referencia dietética (DRI: por sus siglas en Inglés Dietary reference intakes) por grupos de edad sin enfermedad tal como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 18 Ingestión diaria por edad de Calcio y vitamina D

Grupo de Etapa de Desarrollo	Calcio			Vitamina D		
	Requerimiento diario estimado (mg/día)	Cantidad Diaria Recomendada (mg/día)	Nivel máximo de Ingesta (mg/día)	Requerimiento diario estimado (UI/día)	Cantidad Diaria Recomendada (UI/día)	Nivel máximo de Ingesta (UI/día)
0 a 6 meses de edad	*	*	1,000	**	**	1,000
6 a 12 meses de edad	*	*	1,500	**	**	1,500
1 a 3 años de edad	500	700	2,500	400	600	2,500
4 a 8 años de edad	800	1,000	2,500	400	600	3,000
9 a 13 años de edad	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000

14 a 18 años de edad	1,100	1,300	3,000	400	600	
19 a 30 años de edad	800	1,000	2,500	400	600	4,000
31 a 50 años de edad	800	1,000	2,500	400	600	4,000
51 a 70 años de edad - hombres	800	1,000	2,000	400	600	4,000
51 a 70 años de edad - mujeres	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
70+ años de edad	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
14 a 18 años de edad Durante el embarazo/lactancia	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19 a 50 años de edad Durante el embarazo/lactancia	800	1,000	2,500	400	600	4,000

* Para bebés, la ingesta adecuada es de 200 mg/día de 0 a 6 meses de edad y 260 mg/día de 6 a 12 meses de edad

** Para bebés, la ingesta adecuada es de 400 UI/día de 0 a 6 meses de edad y 400 UI/día de 6 a 12 meses de edad

J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):53-8. Epub 2010 Nov 29

IOM 2011 Report on dietary reference intakes of calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. Jcem.endojournals.org

Sabemos que el consumo de calcio se da en un 70% en leche entera/descremada, sobretodo en la población en la que no se ha alcanzado el pico máximo de crecimiento. En nuestra población encontramos que no hay una clara asociación entre la DMO y el consumo de calcio en lácteos. Sin embargo, podemos observar que el porcentaje de sujetos menores de 50 años que consumen leche por lo menos 1 vez al día y que tienen una DMO normal es mayor que cuando estos mismos sujetos consumen 1 o 2 veces al mes.

Al Buscar asociación con la leche yogurt, queso, crema y otros productos lácteos y combinación de leche con yogurt con la Densidad Mineral ósea y fracturas en el cuello femoral, trocánter y columna y la incidencia de fractura de cadera en el seguimiento de la cohorte Framingham. Se observó que el 92% de los participantes no alcanzaron las recomendaciones de 3 porciones de productos lácteos por día. Solo el 24% alcanzo la recomendación de calcio para su edad mientras que el 12% de los participantes alcanzaron la recomendación de vitamina D para su grupo de edad. Solo 43 fracturas ocurrieron en 12 años

El cuartil más alto de ingestión de productos lácteos tiene los nutrimentos más altos reportados de proteína, calcio, vitamina D, magnesio y fosforo comparado con los pacientes del cuartil inferior. En cuanto a la densidad mineral ósea: Los participantes el cuartil más alto de ingestión de leche muestran una relación positiva con la densidad femoral ósea y trocánter comparado con el cuartil menor. Los pacientes con ingestión alta de yogurt (mayor a 4 porciones a la semana) tuvieron una densidad mineral ósea mayor en el trocánter comparado con los que no ingieren lácteos. El consumo de leche y yogur mostraron una relación positiva con la DMO de cuello femoral. Aún más, la absorción de calcio a partir de alimentos lácteos es dependiente de los niveles de vitamina D (ingestión inclusive). Basado en el perfil nutrimental de los productos lácteos se predice que la leche tiene el radio mayor de calcio y sodio. El calcio proveniente del yogurt tiene mayor viabilidad que de la leche debido a que el pH ácido del yogurt ioniza el calcio facilita su absorción, (Sahnj Shivani et al. 2013) Una de las limitaciones de este estudio es que no se relaciono el consumo de Calcio con la DMO, así como sodio y la ingestión de VD.

Por otro lado, se tiene evidencia de que existe una variedad de insuficiencias de vitamina D y de afecciones asociadas a su deficiencia definida sobre todo por la distribución de su receptor.^[107] Por lo que algunos autores sugieren que deberían reevaluarse recomendaciones de ingesta diaria . La literatura también se ha referido (un estudio ecológico) que se ha determinado la fuerza de la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y algunas enfermedades más allá del Sistema óseo. Confirmando incluso la relación entre la baja concentración sérica de la vitamina D y cáncer, así como esclerosis múltiple.

En nuestro estudio encontramos concentraciones normales de PTH en sangre (entre 13 a 54 ng /L). Sin embargo, si se presentó una correlación inversamente proporcional con las personas menores de 29 años y con concentraciones séricas de VD menores a 19 ng/mL. Que coincide con el reporte de Kauppinen en 2001 en donde la concentración de PTH aumenta cuando la concentración de VD es de 50 nmol/L o menores y más claramente por debajo de 12.5 nmol/L. Donde también mencionan que la PTH no se modifica en la mayoría de los pacientes que presentan concentraciones bajas o normales y se presenta hipovitaminosis en personas de edad media. En situaciones de hipovitaminosis los niveles de Vitamina D se mantienen dentro del rango normal a expensas de un hiperparatiroidismo secundario. ^[108]. En muchos estudios se ha visto que hipovitaminosis de vitamina D desarrolla hiperparatiroidismo secundario, pero lo que concierne a la bioquímica o densidad mineral ósea permanece sin conclusión como en el presente estudio. En un estudio hecho en postmenopáusicas con hipovitaminosis de vitamina

D, menor a 30 nmoles /L y con una respuesta definida de PTH con un promedio de edad de 72 años 421 mujeres con osteoporosis tuvo una prevalencia de hipovitaminosis del 39% donde solo 1/3 presentó hiperparatiroidismo. Donde pacientes con hipovitaminosis y respuesta clara de PTH respondió a tener bajo calcio en Suero y baja respuesta de retorno óseo (ALP, Osteocalcina)^[31]

En cuanto a la DMO en la población menor de 50 años encontramos que solo el 1,7% tiene baja masa ósea y Osteopenia en el 63.7% en mayores de 50 años de edad de igual manera en el estudio EMAS en 2013 en una población de 2783 pacientes de 40 a 80 años de edad encontraron que entre el tercil mayor de concentración de VD y el de menor hay una diferencia de una desviación estándar DMO en columna, y en Siria en 2015 no encontraron relación con la concentración de VD en columna, pero si asociación con PTH. En el reporte de la Dra Keser en 2018 no se encontró relación o efectos negativos por deficiencia de 25 OHD aunque si por PTHi al disminuir la VD por debajo de 50nmol/L. Los resultados obtenidos no se ha reportado en ningún otro estudio en México, pero nos debe hacer pensar que para mantener la salud ósea en nuestra población es al menos necesario tener concentraciones séricas de 20 nanogramos de vitamina D , a pesar de que en la literatura indique que 20 a 31 es deficiente, con este estudio, esto no se puede demostrar en hueso de acuerdo a los resultados con PTH.

El consumo de 500 UI de Vit D/ día se ha relacionado con una disminución de hasta el 37% de riesgo de contraer fracturas que debe estar acompañado de suficiente calcio pudiendo disminuir en adultos mayores hasta un 50 a 70% el riesgo de fracturas por osteoporosis.

Las concentraciones en suero de vitamina D en ng/ml de la población fueron las siguientes: 23.2 (5.7 -57.2) en hombres y 19.3 (7.3-39.4) en mujeres es decir un promedio de 20.9 ng/ml para la población general. Lo que refleja deficiencia en mujeres. A nivel mundial referimos prevalencia de deficiencia de vitamina D en suero. Esas concentraciones tienen variaciones por región, pigmentación, presencia de polimorfismo y época del año, raza y por último según los métodos de laboratorio y puntos de corte que se utilizan como referencia por autor y/región.

Según Shijing Qiu and Sudhaker D. Rao, (2021) así como en Priemel M et al. (2010), observan en un análisis histomorfométrico y medición sérica de 25OHD mostrando que no hay diferencias en la mineralización de un grupo de adultas de diferentes etnias (negras y blancas) y no se presentan diferencias significativas con los índices de mineralización utilizados ni en la concentración de PTH a pesar de observar concentraciones de deficiencia 16 ng/mL en la población afroamericana. Sugiriendo que se ve más afectada la dimensión del osteoide por el

retorno óseo que el grosor de este según, los índices minerales observados. Estos resultados también se observaron en Sahota O et al en 2004 en donde se observó una débil co relación entre los niveles séricos de 25 OHD y densidad mineral ósea en mujeres en menopausia. Lo que deja la posibilidad de que la Vitamina D sérica no es el valor determinante de la Densidad mineral ósea, ni un factor de riesgo suficiente para presentar enfermedad en la población por su deficiencia. Dejando más factores que contribuyen a osteoporosis en adultos mayores y que necesitan ser estudiados.

CONCLUSIONES.

La variación de las concentraciones séricas de vitamina D como se ha visto en diferentes estudios depende ampliamente de la latitud del país en donde se vive, edad, sexo, genética, minutos de exposición solar, así como diferentes hábitos que se han propuesto en los estudios aquí mencionados. Por lo que sería importante seguir explorando la relación de estos factores en las concentraciones séricas en población mexicana.

Los resultados coinciden con las bajas concentraciones reportadas en México y otras poblaciones, (Tablas de diseños transversales para prevalencia de deficiencia de VD y VD, PTH y DMO)

Sin embargo, la correlación con los niveles de calcio y PTH no son contundentes con la DMO, en este estudio, pero si en cuanto a la prevalencia de hipovitaminosis en México y a la necesidad de campañas de prevención dada la importancia en el rol fisiológico de la vitamina D.

Hoy sabemos que la suplementación de vitamina D y las guías públicas en cuanto a este hecho se necesitan para definir la perspectiva de salud en enfermedades musculoesqueléticas y en otras patologías. Ya que existe una dificultad actual para definir el efecto de dosis respuesta y valorar la ingestión de vitamina D de la dieta, la producida de manera endógena, así como definir factores descritos en la literatura como obesidad, actividad física realizada en lugares soleados, pigmentación de la piel, estatus nutricional o prácticas de suplementación, que nos ayuden a definir una recomendación adicional o no a las actuales para situaciones de prevención tanto en enfermedades relacionadas con el Sistema musculoesquelético como por otras posibles que se tengan asociaciones con bajas concentraciones de estos nutrientes.

Secundaria

Profesional

Preparatoria

ANTECEDENTES PERSONALES

12. ¿Ha tenido alguna infección (respiratoria, gástrica, etc) en las últimas 2 semanas?

Si

No

13. ¿Algún médico le ha dicho que tuvo o que tiene alguna de las siguientes enfermedades?

¿Cuándo se lo mencionó por primera vez?:

Enfermedad	SI	Fecha Dx
Diabetes		
Presión Alta		
Colesterol elevado		
Triglicéridos elevados		
Úlcera (gástrica o duodenal)		
Cálculos (piedras en el riñón)		
Insuficiencia renal crónica		
Artritis reumatoide		
Artritis degenerativa (osteoartritis)		
Cáncer _____		
Quistes benignos en mama		
Otras		

*Especificar el tipo de cáncer

14. ¿Qué medicamentos toma actualmente? (Mencione sólo los que usa regularmente, 2 ó más veces por semana) _____

15. ¿Tiene todos sus dientes? SI NO

16. ¿Durante los últimos dos años cuántos dientes perdió? _____

ALTERACIONES ÓSEAS

17. Alguna vez un médico le diagnosticó osteoporosis (huesos frágiles o falta de calcio en los huesos)?

Sí No

*Si su respuesta fue NO pase a la pregunta 21

18. ¿A qué edad le dijeron que tenía osteoporosis? Años

19. ¿Le realizaron algún estudio para confirmar este diagnóstico? SI NO

a. ¿Cuál? _____

20. ¿Recibió tratamiento para este problema? Si No

21. ¿Qué tipo de tratamiento recibió?

Hormonas Vitamina D
 Calcio Ac. Zoledroico
 Calcio + Vitamina D Otro _____

22. **(Para mayores de 40 años)** ¿Ha tenido fracturas después de los 40 años de edad?

Sí No

23. Necesito que me diga a qué edad sucedió, por qué y qué hueso se fracturó:

1. sin golpe o caída
2. caída a nivel del piso
3. accidente de tráfico o caída severa

Edad a la fractura	Hueso con Fractura	Forma de lesión
	Vértebra	
	Cadera (fémur)	
	Antebrazo (muñeca)	
	Costilla	

	Otra _____	
	-	

24. ¿Alguna vez ha estado en cama por un período mayor de 2 meses?

Sí No

25. Si su contestación fue afirmativa, ¿fue en éste último año?

Sí No

ANTECEDENTES FAMILIARES

26. Esta sección pretende verificar si sus padres o hermanos han padecido las enfermedades que le voy a mencionar:

Enfermedad	Madre	Padre	Hermanos
Diabetes			
Presión Alta			
Colesterol elevado			
Triglicéridos elevados			
Úlcera (gástrica o duodenal)			
Cálculos (piedras en el riñón)			
Insuficiencia renal crónica			
Artritis reumatoide			
Artritis degenerativa (osteoartritis)			
Cáncer _____			
Quistes benignos en mama			
Otras			

ALTERACIONES ÓSEAS

27. ¿A alguno de sus padres o hermanos le diagnosticaron alguna vez osteoporosis?

Sí No

28. En caso afirmativo ¿A quién? _____

29. ¿Alguno de sus padres o hermanos (hermano o hermana) han sufrido alguna de las siguientes fracturas después de los 50 años?:

	Vértebra	Cadera	Muñeca	Otra
Madre				
Padre				
Hermano				
Hermana				

ACTIVIDAD FISÍCA

30. ¿Cuánto tiempo dedicó en el último año a cada una de estas actividades **fuera de su casa?** (Ponga el número que corresponda en el cuadro).

Ligera: como la actividad que se asemeja a caminar en forma tranquila.

Moderada: actividad que realiza con esfuerzo, provocando sudoración.

Intensa: actividad que realiza una persona que entrena o se prepara para una competencia deportiva.

Actividad	Tiempo de actividad	Cada actividad la realiza en forma		
		ligera	moderada	intensa
	minutos			
Caminar				
Correr				
Andar en bicicleta				
Aeróbics				
Bailar				

Nadar				
Otro _____ —				

*Calcular tiempo acumulado **por semana** (minutos)

TABAQUISMO

31. ¿Fuma cigarros u otro tipo de tabaco?

SÍ

Ahora no, pero en el pasado si

Nunca

32. ¿Que edad tenía cuando comenzó a fumar?

años

33. ¿Cuántos cigarros en promedio fuma / fumaba al día

rillos

34. Sí ya no fuma, ¿qué edad tenía cuando dejó de fumar?

años

ALIMENTACIÓN

35. Le voy a mencionar algunos alimentos y necesito que me indique la frecuencia (diaria, semanal o mensual) con que comió cada uno durante los últimos **12 meses**:

Productos Lácteos	Promedio consumido durante los últimos 12 meses									
	Nunca	1 vez mes	-3 mes	sem	-4 x sem	-6 sem	x día	-3 día	-5 día	<i>o más x día</i>
Un vaso de leche entera										
Un vaso de leche descremada o Light										
Una cucharada de queso crema										
Una rebanada de queso Oaxaca										
Una rebanada de queso fresco										
Un helado de leche con barquillo										
Una taza de yogurt										
Productos lácteos fermentados (yakult, soful)										
Margarina que agregue al pan (una untada)										
Mantequilla que agregue al pan (una untada)										

Huevo, Carnes y Embutidos	Promedio consumido durante los últimos 12 meses									
	Nunca	< 1 vez X mes	1-3 x mes	1 x sem	2-4x sem	5-6 x sem	1x día	2-3 x día	4-5 x día	<i>6 o más x día</i>
Un huevo										
Una pieza de pollo										
Una rebanada de tocino										
Una rebanada de jamón de cerdo										
Una rebanada de jamón de pavo										
Un bistec de hígado o hígado de pollo										
Una porción de chorizo o longaniza										
Un platillo con carne de puerco										
Un platillo de cecina de res o de puerco										
Un platillo con atún (en lata)										
Un platillo con sardina (en lata)										
Una porción de pescado fresco										

Una porción de pulpos/calamar /camarón										
Un pedazo de chicharrón										
Un plato de barbacoa										
Una porción de pescado seco (bacalao, charales)										

Bebidas	Promedio consumido durante los últimos 12 meses									
	Nunca	< 1 vez X mes	1-3 x mes	1 x sem	2-4 x sem	5-6 x sem	1 x día	2-3 x día	4-5 x día	6 o más x día
Un refresco embotellado de cola										
Un refresco embotellado de sabor										
Un refresco embotellado dietético										
Un vaso de agua de sabor (fruta natural)										
Un vaso de agua de sabor (polvo preparado)										
Un vaso de agua de sabor (dietético)										
Un vaso de jugo industrializado										
Una taza o botella de té										
Una taza de café con leche										
Una taza de café sin leche										
Una taza de atole con leche										
Una taza de atole sin leche										
Una taza de chocolate con leche										
Una taza de chocolate sin leche										
Una copa de vino										
Una cerveza										
Una copa de brandy										
Una copa de whisky										
Una copa de tequila										
Una copa de ron										
Una copa de aguardiente										
Un vaso de pulque										

36. ¿Actualmente utiliza suplementos de fibra en su dieta (metamucil, lactulax, ciruelax)

SI NO

37. ¿Durante los últimos 4 años has tomado multivitaminas?

SI

NO

a. ¿Qué marca? _____

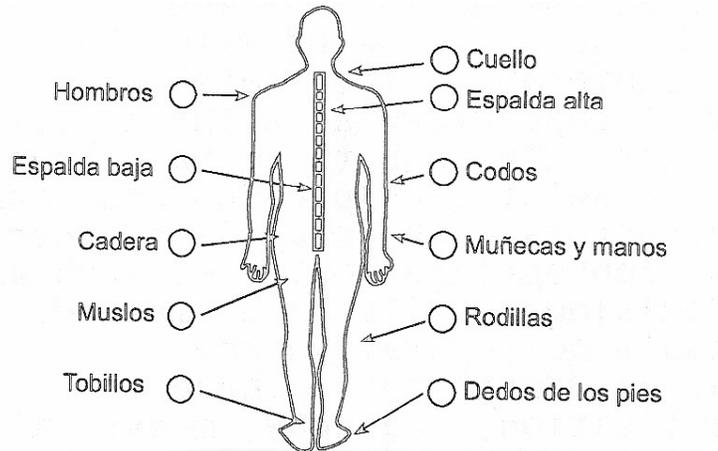
ALTERACIONES MÚSCULO ESQUELÉTICAS

38. ¿Ha tenido en los últimos **7 días** algún problema como dolor a la presión, inflamación o rigidez en sus articulaciones (coyunturas) o sus músculos? SI NO

*Si la respuesta es NO pasar a la pregunta 43

a. Desde cuándo tiene ese problema? _____ (mmaa)

39. Rellene el círculo que señale el sitio donde tuvo esta molestia o dolor:



40. ¿Cómo describiría la intensidad de su dolor en los últimos **7 días**?

Seleccione el círculo que mejor describa la intensidad del dolor

Dolor muy leve	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dolor muy intenso

41. ¿Qué fue lo que le produjo el problema?

- Una fractura (ruptura de un hueso) Otro
 (especifique) _____
- Un golpe o accidente automovilístico No sabe
 Una torcedura

42. ¿Está recibiendo tratamiento para el dolor, la inflamación o la rigidez en sus huesos, articulaciones o músculos? SI NO

43. ¿Quién le mandó el tratamiento? Puede llenar más de un opción.

- Médico General
- Farmacéutico
- Especialista (Reumatólogo, traumatólogo, ortopedista)
- Fisioterapeuta
- Quiropráctico
- Acupunturista
- Curandero
- Usted mismo se recomendó remedios caseros
- Otros (especifique) _____

Alteraciones musculoesqueléticas **pasadas**

44. ¿En **algún momento en la vida** ha tenido algún problema como dolor, inflamación o rigidez en sus huesos por más de 2 semanas seguidas, pero **actualmente ya no la tiene**?

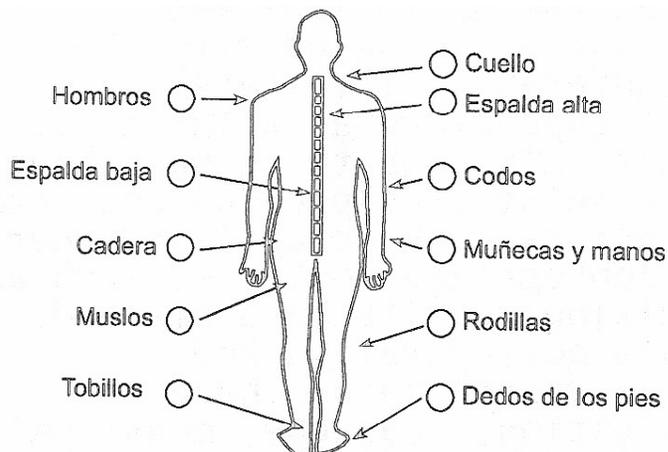
SI NO

*Si la respuesta fue NO pasar a la pregunta 52

45. ¿Cuánto duró ese problema? Meses

46. ¿Cuándo fue esto? _____ (mmaa)

47. Rellene el círculo que señale el sitio donde tuvo esta molestia o dolor:



48. ¿Cómo describiría la intensidad de su dolor?

Seleccione el círculo que mejor describa la intensidad del dolor

	<input type="checkbox"/>										
Dolor muy leve	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dolor muy intenso

49. ¿Qué fue lo que le produjo el problema?

- Una fractura (ruptura de un hueso)
- Otro (especifique) _____
- Un golpe o accidente automovilístico No sabe
- Una torcedura

50. ¿Conoce el nombre de la enfermedad o el diagnóstico de su problema? Si NO

51. ¿Cuál es? _____

52. ¿Cuáles de los siguientes tratamientos usó para el dolor, inflamación o rigidez?

- Automedicación
- Medicamentos ordenados por un médico
- Inyecciones
- Fisioterapia
- Cirugía
- Dieta
- Otros (especifique) _____

*Si respondió NO a alteraciones musculares (hace 7 días y pasadas) pasar a pregunta 53

ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

53. Queremos conocer más sobre la forma como están o estuvieron limitadas sus actividades por su problema, es decir por el dolor, la inflamación y rigidez en sus huesos, articulaciones o músculos. Estamos especialmente interesados en conocer si tiene dificultad para realizar actividades específicas durante el **último año**. Le voy a

mencionar algunas actividades y necesito que me diga si tiene o tuvo limitaciones para realizarlas y si llegó a necesitar ayuda para lograrlo.

*Coloque en el espacio correspondiente la **letra A (actualmente) o P (en el último año)**:

ACTIVIDAD	S/dificultad	C/cierta dificultad pero lo logro	Sólo lo logro c/ayuda	Aún c/ayuda no puedo	No puedo x causas ajenas a mi
Caminar en terrenos planos					
Levantarme de una silla s/apoyarse c/las manos					
Sentarse y levantarse de la taza del sanitario					
Vestirse solo(a)(abotonarse, cerrar el cierre)					
Lavarse el cabello					
Lavarse y secarse el cuerpo					
Peinarse					
Comer por sí mismo					
Llevarse a la boca un vaso con líquido					
Abrir y cerrar las llaves del agua					
Alcanzar y bajar una bolsa de 2Kg que esté por arriba de su cabeza					
Abrir las puertas de un coche					
Abrir un tapón de rosca no muy apretado					
Escribir un recado					
Conducir un coche o coser a máquina (no eléctrica)					
Salir de compras					
Acuclillarse					
Arrodillarse					

PERCEPCIÓN DEL ESTADO GENERAL

54. En general diría que su salud es:

- | | | |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Excelente | <input type="checkbox"/> Buena | <input type="checkbox"/> Mala |
| <input type="checkbox"/> Muy buena | <input type="checkbox"/> Regular | <input type="checkbox"/> No sabe |

EXPOSICIÓN AL SOL

55. ¿Usted usa bloqueador solar? SI NO

- Diario
- 1 por semana
- Sólo cuando voy a la playa
- Otros _____

56. ¿Qué factor de protección utiliza?: FPS _____

57. En el verano en promedio, ¿Cuántas horas **por día** pasa en el sol, entre las 10 am y las 4 pm de lunes a viernes y en fines de semana?

Tiempo de exposición	Entre semana	Fines de semana
30 minutos o menos		
31 minutos a 1 hora		
2 horas		
3 horas		
4 horas		
5 horas		
6 horas		

58. ¿Con qué frecuencia...?

Actividad	nunca	rara vez	a veces	con frecuencia	siempre
Usa camisa con mangas que cubren sus hombros					
Usa sombrero o gorra					
Se queda en la sombra o usa paraguas					
Usa lentes de sol					

Pasa tiempo en el sol para conseguir un bronceado					
---	--	--	--	--	--

59. En los últimos 12 meses ¿Cuántas veces ha tenido una quemadura de sol que durara un día o más? _____

60. ¿Cuál es el color de su piel sin broncear? *Utilizar la escala de color

<input type="checkbox"/>	Muy clara	<input type="checkbox"/>	Media
<input type="checkbox"/>	Clara	<input type="checkbox"/>	Oscura

MUJERES

61. ¿A qué edad empezó a reglar (menstruar)? años
62. ¿En alguna ocasión ha estado sin reglar por más de dos meses, sin estar embarazada ni tomando anticonceptivos? SI NO NO SABE
63. ¿Alguna vez ha tomado pastillas anticonceptivas por más de 3 meses?
 SI NO NO SABE
64. ¿Aún sigue reglando (menstruando)? SI NO NO SABE
65. Si su contestación fue NO ¿a qué edad tuvo su última regla o menstruación? _____ años
66. ¿Cuál fue el motivo? Natural Quirúrgica
67. ¿Le quitaron los ovarios? SI NO NO SABE
- *Si no dejó de menstruar pasar a la pregunta 70

68. ¿Tomó hormonas durante o después de la menopausia? (estrógenos, estrógenos más progesterona como Premarin) SI NO NO SABE
69. ¿Las toma actualmente? SI NO
70. ¿Cuándo comenzó a tomarlas? _____ (mmaa)
71. ¿Cuándo dejó de tomarlas? _____ (mmaa)
72. ¿Alguna vez ha estado embarazada? (niños nacidos muertos y abortos) SI NO

Sí su contestación fue afirmativa:

<input type="text"/> <input type="text"/>	Gesta	<input type="text"/> <input type="text"/>	Partos
<input type="text"/> <input type="text"/>	Cesáreas	<input type="text"/> <input type="text"/>	Abortos

73. ¿Usted amamantó a sus hijos? SI NO

74. ¿Cuántos meses aproximadamente amamantó a cada niño?

- | | | | | | |
|----|---|-------|----|---|-------|
| 1. | <input type="text"/> <input type="text"/> | meses | 2. | <input type="text"/> <input type="text"/> | meses |
| 3. | <input type="text"/> <input type="text"/> | meses | 4. | <input type="text"/> <input type="text"/> | meses |
| 5. | <input type="text"/> <input type="text"/> | meses | 6. | <input type="text"/> <input type="text"/> | meses |

BIBLIOGRAFÍA

1. Holick, M.F., *Vitamin D*. 3a. edición ed. Modern Nutrition in Health and Disease, ed. L.a. Febiger. Vol. 1. 1994: Shills M, Olson J and Shike M.
2. MF, H., *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J Clin Invest, 2006. **116**: p. 2062-2072.
3. F, H.M., *Vitamin D*, in *Modern Nutrition in health and disease* J.A.O. Maurice E Shils, Moshe Shike, Editor. 1994, Lea and Febiger: Malvern, PA. p. 308,309.
4. Edward, M., *The part played by an accessory factor in the production of experimental rickets*. Society, 1918. **January 26**: p. xi.
5. K, R., *Vitamin D, cod liver oil, sunlight and rickets: A historical perspective*. Pediatrics, 2003. **112**: p. 132-5.
6. Holick, M.F., et al., *Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3215-24.
7. C, L.M., *Nutrition and Metabolismo of Vitamins*, in *Nutritional biochemistry and Metabolis with Clinical Applications*, P.D. Maria C. Linder, Editor. 1991, Appleton and Lange: Fullerton, California. p. 111-184.
8. MS, C., *Office of Applied Research and Safety assessment FDA*. Nutrition Reviewa, 2003. **61**(3): p. 107-113.
9. J, B.H.C.E.R., *Vitamina D* in *Recomendaciones de ingestion de nutrimentos para la población mexicana*, E. Medica, Editor. 2005. p. 41-54.
10. Heaney RP, D.M., Hale CA, Benddich A, *Calcium absorption varies within the referente range for serum 25-hydroxyvitamin D*. Calcium absorption varies within the referente range for serum 25-hydroxyvitamin D, 2003. **22**: p. 142-146.

11. K., R., *Vitamin D, cod liver oil, sunlight and rickets: a historical perspective.* . Pediatrics, 2003. **112**: p. 132-135.
12. Rucker D, A.A.J., Fick Gordon H, Hanley D.A, *Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians.* CMAJ, 2002. **12**: p. 166.
13. Holick, M.F., *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health.* Mayo Clin Proc, 2006. **81**(3): p. 353-73.
14. Kenichi, A., *Annals of human biology*, 2002. **29**: p. 589-608.
15. G.L., R., *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects.* The journal of clinical investigation, 2005. **115**: p. 3318-3325.
16. MF, H., *High Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health.* Mayo Clin Proc, 2006. **81**: p. 353-73.
17. Heaney, R.P., *Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis.* Mayo Clin Proc, 2004. **79**:1
p. 91-97.
18. F, H.M., *Vitamin D: Chapter 17, in Modern Nutrition in health and disease. Shills ME; Olson JA; Shike M, M.E. Shills, Editor. 1994, Lea and Febiger*

MALVERN USA.

19. C., F.J., *The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis.* Cell Endocrinol, 2017. **September 15**;(453): p. 36-45.
21. Reeves, C., *Osteoclast: Cell Biology, Functions and Related Diseases*, in *Osteoclast: Cell Biology, Functions and Related Diseases.*, C.R. Editor, Editor. 2016.
22. TR, A., *Physiology of the skeleton: , in In Stevenson JC (ed) Osteoporosis.* 1991, Guildford: Reed Healthcare. p. 10-14.
23. Dempster DW, L.R., *Pathogenesis de la osteoporosis.* Lancet, 1993. **341**: p. 797-801.
24. Dawson-Hughes, E.A.K.a.B., *Osteoporosis.* , in *Modern Nutrition in health and disease 8th Edition.* 1994. p. 1559.
25. Cranney Ann MD, M.e.a., *Effectiveness and Safety of Vitamin D in relation to Bone Health.* Agency for Healthcare Research and Quality US. Department of Health and Human Services, 2007: p. 27-28.
26. Lanou, A.J., *Calcium dairy products and bone health in children and young adults:a reevaluation of the evidence.* Pediatrics, 2006. **115**: p. 735-743.
27. Heaney RP, *Functional Indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency.* American Journal Clin Nutr, 2006. **80**: p. 1706-9.

28. Parfitt AM, H.R., Johnston CC, , *Vitamin D and bone health*. American Journal Clin Nutr, 1982: p. 1014-31.
29. EA Krall, N.S., S Tannenbaum, GE Dallal, *Effect of vitamin D intake on seasonal variation in paratioid hormona secretion in postmenopausal women*. N Engl J Med, 1989(321): p. 1683-6.
30. MF Gloth, C.G., BW Hollis, JG Haddad, *Vitamin D deficiency in homebound elderly persons*. . JAMA, 1995. **274**: p. 1683-1686.
31. O Sahota, M.M., San P Godber, *The relationship between vitamin D and parathyroid hormona: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis*. Bone, 2004. **35**: p. 312-9.
32. ONeil B , E.B., *Role of Macrominerals inbone health in vitamins and minerals*. Clin Rev in bone and mineral metab, 2004. **2**: p. 331-339.
33. ONeil B, E.B., *Role of Macrominerals inbone health in vitamins and minerals*. Clin Rev in bone and mineral metab, 2004. **2**: p. 331-339.
34. Delmas, T., *The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis*. Osteoporosis International, 2000. **6**: p. S2-S17.
35. Reggy P van der Wielen, M.R.H.L., henk van der Berg et al, *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe*. Lancet, 1995. **346**: p. 207-210.
36. Meddeb N, S.H., Chahed M, Abdelmoula J, Feki M et al, *vitamin D deficiency*. 2005.
37. Obi-Tabot Eliot T., Q.T.X.e.a., *A human Skin Equivalent model that mimics the photoproduction of vitamin D3 in Human Skin*. In Vitro Cel. Biol-animal 2000. **36**: p. 201-204.
38. Grant WB, S.R.a.G.C., *Sunshine is good medicine.The health benefits of ultraviolet B induced vitamin D production*. Journal of Cosmetic Dermatology, 2004. **2**: p. 86-98.
39. F, H.M., *Nutrition The Influence of Vitamin D on Bone Health Across the Life Cycle*: . American Society for Nutrition 2005: p. 2739S-2748S.
40. Dambacher M a, S.E., *Osteoporosis y los metabolitos activos de la vitamina D*. primera edición ed, ed. Eular. Vol. 1. 1997, Suiza. 107.
41. Service, U.S.D.o.A.A.R., *USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 24*. 2011, [http:// www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl](http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl).
42. Denova E; Clark P, A.P.e.a., *Asociación entre los patrones dietarios y el consumo de calcio y vitamina D en población adulta mexicana*. Nutr Hosp, 2016. **33**(3): p. 663-670.

43. G.D, P.D.R.D.B.a.M., *Mayor Scientific Advances with Dairy Foods in Nutrition and Health*. J Dairy Sci. **89**: p. 1207-1221.
44. Malabanan, A.O. and M.F. Holick, *Vitamin D and bone health in postmenopausal women*. J Womens Health (Larchmt), 2003. **12**(2): p. 151-6.
45. Malabanan, A., I.E. Veronikis, and M.F. Holick, *Redefining vitamin D insufficiency*. Lancet, 1998. **351**(9105): p. 805-6.
46. A Avila, T.S., A Chavez, C Galindo, *Encuesta Urbana de Alimentaci'on y Nutricion en la zona metropolitana*. INNSZ. Revista del INSP, 2002.
47. Bourges Rodríguez Héctor; Villalpando Salvador, V.F.L., R.Tovar Armando, Torres Nimbe, et al, *Las vitaminas y los nutrimentos inorgánicos en la Nutrición. Un analisis Panamico*, in *Los micronutrimentos. aspectos teóricos y prácticos*, R.T. Armando, Editor. 2010, Fundacion Mexicana para la Salud.
48. Ross Catherine, M.J.e.a., *The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: What dietetics Practitioners need to know*. Journal of the American Dietetic Association, 2011. **111**: p. 524-527.
49. M Munoz de Chavez, J.L.S., *Valor Nutritivo de los alimentos*, ed. M.G. Hill. Vol. 1. 2002, Mexico D.F.: INNSZ.
50. Susan Whiting, M.C., *Dietary recommendations to meet both endocrine and autocrine needs of vitamin D*. Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2005: p. 7-12.
51. Larracilla, A., *Determinaci'on de niveles s'ericos de 25-hidroxicoleciferol en recién nacidos con y sin hipocalcemia: informe preliminar*. Bol med. Hosp Infant Mex, 1988. **45**(4): p. 226-33.
52. P, H.R., *Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency*. AmJ Clin Nutr 2004. **80**(suppl): p. 1706S-95.
53. Barquera Simon, H.-B.L., et al., *Energy and nutrient consumption in adults: Analysis of the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006*. Salud Publica de México, 2009. **51**: p. Suppl 4.
54. Flores M, M.N., Lozada A, Sánchez LM, et al, *Serum 25 hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2y to 12 y: A national survey*. Nutrition, 2013. **29**: p. 802-804.
55. Contreras Manzano A; Mejía Rodríguez F, V.S.e.a., *Vitamin D status in Mexican women at reproductive age. Ensanut 2018-19*. Salud Publica Mex. 2021, 2021. **3**(63): p. 394-400.

56. Flores M E, R.-P.M., Valdez-Sánchez A, et al *Vitamin D status in Mexican children 1 to 11 years of age: an update from the Ensanut 2018-19*. *Salud Publica Mex* 2021. **3(63)**: p. 382-393.
57. J, L., *Physiology and bone physiopathology*. *An.Sist.Sanit. Navar*, 2003. **26(3)**.
58. González LA, V.G.a.M.J., *Epidemiología de la osteoporosis*. *Revista colombiana de Reumatología*, 2009. **16(1)**: p. 61-75.
59. Genant, H.K., *Current state of bone densitometry for osteoporosis*. *Radiographics*, 1998. **18(4)**: p. 913-8.
60. Steven R. Cummings, D.B., Dennis M Black, *Clinical Use of bone densitometry*. *JAMA*, 2002. **288**: p. 1889-1895.
61. Moore Carolyn E., M.M.M.a.H.M., *Vitamin D Intakes by children and Adults in the United States differ among Ethnic Groups*. *The Journal of Nutrition*. Academic Research Library, 2005. **135(10)**.
62. Juliet, C., *Bone quality: What is it and how is it measured?* . *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006. **50(4)**.
63. al, V.D.e., *Active vitamin D (1,25 dihidroxyvitamin D) and bone health in middle aged and elderly men: the European male aging study (EMAS)*. *J CLIN ENDOCRINOL METAB*, 2013. **98(3)**: p. 995-1005.
64. Rima Sayed Hassan, N.A., Abir Koudsi et al. , *Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to bone mineral density in apparently healthy Syrian adults*. *Arch Osteoporos*, 2016. **11(18)**.
65. Yasemin, T., *Low bone mineral density and vitamin d deficiency correlated with genetics and other bone markers in female turkish immigrants in germany*. *Clin Rheumatol*, 2016.
66. Keser Irena, S.C., Martina Bituh et al. , *Vitamin D and parathyroid hormone in relation to bone health in croatian women*. *Archives of osteoporosis*, 2018. **13(69)**: p. 7.
67. Rodbro L.L., B.L.S., Sikjaer T et al *Bone metabolism, density and geometry in postmenopausal women with vitamin D insufficiency: a cross sectional comparison of the effects of elevated parathyroid levels*. *Osteoporosis International*, 2018.
68. Mendes Marcela M, h.K.H., Lanham-New Susan A et al., *Association between 25 hidroxyvitamin D, Parathyroid Hormone, vitamin D and calcium intake, and bone*

- density in healthy adult women: a cross sectional analysis from the D-SOL study.* Nutrients, 2019. **11**: p. 1-16.
69. Bettica P, B., Vato T et Norbiato G., *High prevalence of hypovitaminosis D among Free living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for Initial screening.* Osteoporosis International, 1999. **9**: p. 226-229.
 70. Goswami Ravinder, G.N., Goswami D, Kumar Marwaha R, Tandon N, Lochupillai N., *Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi.* Am J Clin Nutr, 2000. **72**: p. 472-5.
 71. JR, F.E.Z., *Vitamin D and bone mineral density in ambulatory woman living in Buenos aires, Argentina.* Osteoporos Int 2001. **12**(1): p. 24-7.
 72. R. Kauppinen Makelin, R.T., E Löyttyniemi, J. kärkkäinen, MJ Välimäki, *A high prevalence of hypovitaminosis D in Finnish medical in and outpatients.* Journal of Internal Medicine, 2001. **249**: p. 559-563.
 73. Rucker D, A.A., Fick Gordon H, Hanley D., *Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians.* CMAJ, 2002. **12**: p. 166.
 74. P Szulc, F.M., F Marchand, MC Chapuy, PD Delmas, *Role of vitamin d and parathyroid hormone in the regulation of bone turnover and bone mass in men: the MINOS study.* Clin Tissue Int, 2003. **73**: p. 520-530.
 75. S. Kudlacek, S., M.Peterlik, . *Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians.* European Journal of Clinical Investigation 2003. **33**: p. 323-331.
 76. Olivieri, A., *High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina.* Eu J of Clin Nutr, 2004. **58**
p. 337-342.
 77. Holvick, K., *Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in oslo, norway: the oslo Immigrant health study.* Eu J of Clin Nutr, 2005. **59**: p. 57-63.
 78. Luporini Saraiva Gabriela, S.C.M.e.a., *Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 ° 34`S),Brazil.* Osteoporos Int 2005. **16**: p. 1649-1654.
 79. Pepe Jessica, R.E., Nofroni I, *Vitamin D status as the major factor determining the circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects.* Osteoporos Int, 2005. **16**: p. 805-812.

80. DG Von Mahulen, G.G., CF Garland, E Wan L Barreto Connor, *Vitamin D, Parathyroid hormone levels and bone mineral density in community dwelling older women*. Osteoporosis International, 2005. **16**
p. 144-148.
81. Jennifer E Rockell, T.J.G., C Murray Sdeaff, Susan J Whiting, Rachael W Taylor, Sheila M Williams, Winsome R Pamell, Robert Scragg, et al, *Season and Ethnicity are determinants of serum 25 hydroxyvitamin D Concentrations in New Zealand children aged 5-14 y*. American Society for Nutrition, 2005: p. 2602-2609.
82. MZ Erkal, J.W., Y Bilgin, et al *High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkis immigrants in Germany: identification of risk factors*. Osteoporos Int 2006, 2006. **17**: p. 1133-1140.
83. Moussau, M., *Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students* Human Res, 2005. **64**: p. 144-148.
84. J.E.Rockell, C.M.S., SM Williams, TJ. Green., *Serum 25 hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older*. Osteoporos Int. , 2006.
85. Araujo AB, T.T.E.G., Holick MF, Chen TC, *Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density among Hispanic men*. Osteoporos Int, 2009. **20**(2): p. 245-255.
86. Gill Tiffany, H.C., Shanahan E Michael et al. , *Vitamin D in an Australian population*. BMC Public Health, 2014. **26 September 2014**.
87. Grootheest B Van; Milaneschi Y, L.P., Heijboer AC, Smit JH; Penninx BWJH, *Determinants of plasma 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults in the Netherlands*. The Netherlands Journal of Medicine, 2014. **72**(10): p. 533-540.
88. Bagher Larijani, A.H.-N.e.a., *Vitamin D deficiency, bone turnover markers and causative factors among adolescents: a cross-sectional study*. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2016(15).
89. Bromage Sabri, R.E.j.e.a., *Seasonal Epidemiology of Serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations among Healthy Adults Living in Rural and Urban Areas in Mongolia*. Nutrients 2016. **8**.
90. Colette M. O'Neill, A.K., Mary J. Ryan, Niamh Barber et al, *Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB availability in Europe and associations with population serum 25-hydroxyvitamin D*. Nutrients 2016. **8**: p. 533.

91. Hossein Khosravi-Boroujeni, N.S.e.a., *Prevalence and Trends of vitamin D deficiency among Iranian Adults: A longitudinal study from 2001-2013*. J Nutr Sci Vitaminol 2017. **63**: p. 284-290.
92. Kagotho E; Omuse G; Okinda N, O.P., *Vitamin D status in healthy black African adults at a tertiary hospital in Nairobi, Kenya: a cross sectional study*. BMC Endocrine Disorders, 2018. **18**(70): p. 1-7.
93. Mechenro Johon , V.G., et al, *Vitamin D status in kancheepuram district Tamil Nadu, India*. BMC Public health 2018. **18**: p. 1345.
94. DG Von Mahulen, G.G., CF Garland, E Wan L Barreto Connor, *Vitamin D, Parathyroid hormone levels and bone mineral density in community dwelling older women*. Osteoporosis International, 2005. **16**: p. 144-148.
95. Moussau, M., *Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students*. Human Res, 2005. **64**: p. 144.
96. Vaquero Pilar, S.M.F., Carbajal angeles, García Linares Carmen, Fernández García Camino, García Arias Trinidad., *Mineral and Vitamin Status in Elderly Persons from Northwest Spain consuming an Atlantic Variant of the Mediterranean Diet*. Annals of Nutrition and Metabolism, 2004. **48**: p. 125-133.
97. A., L., *Body Fat and vitamin D status in black versus white women*. J.clin endocrinol metab, 2005. **90**: p. 635-640.
98. Matkovic V, J.T., Wardlaw GM, et al, *Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a crosssectional model*. The Journal of clinical investigation, 1994. **93**(2): p. 799-808.
99. Peterlik M, B.S., Cross HS, Lamberg-Allardt C, *Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem*. . International journal of environmental research and public health, 2009. **6**(10): p. 2585-2607.
100. Cashman KD, D.K., Skrabakova Z, et al., *Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?* . The American journal of clinical nutrition, 2016. **Feb 10**.
101. Clark, P., et al., *Prevalence of vertebral fractures in Brazil, Puerto Rico and Mexico. Preliminary report of the Latin American Vertebral Osteoporosis Study LAVOS*. J Bone Miner Res, 2004. **19**(Suppl 1): p. S87.
102. Hernandez-Avila, M., et al., *Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City*. Salud Publica Mex, 1998. **40**(2): p. 133-40.

103. Kanis, J.A., *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int*, 1994. **4(6)**: p. 368-81.
104. JA., K., *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of WHO report. WHO Group. Osteoporos Int*, 1994. **4**: p. 368-81.
105. Reichel Helmut, E.A., Roth Heinz Jürgen, et al, *Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. Nephrol dial Transplant* 2003. **18**: p. 759-768.
106. Lohman TG, R.A., Martorel R, *Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books. , 1988.*
107. JL, G.N., *Vitamin D-what is normal according to latest research and how should we deal with it? Clinical Medicines*, 2015. **15(6)**: p. s54-s57.
108. C., P.R., *Sobre la prevalencia de hipovitaminosis en Argentina. Medicina (Buenos Aires)*, 2015. **75**: p. 183-186.

ⁱMullen MC, Shield J. Childhood and Adolescent Overweight: The Health Professional's Guide to Identification, Treatment, and Prevention. American Dietetic Association: 5;47-62.

ⁱⁱ Centro Nacional de Estadísticas de Salud y el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud. Tablas de percentiles del Índice de Masa Corporal por edad y sexo para niños y niñas de 2 a 20 años de edad. 2000.

ⁱⁱⁱ Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books. 1988.

IV NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-174-SSA1-1998, PARA EL MANEJO INTEGRAL DE LA OBESIDAD.