



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

## NIVELES SÉRICOS DE 25 HIDROXIVITAMINA D EN MUJERES NO MENOPÁUSICAS, MENOPÁUSICAS Y POSMENOPÁUSICAS

### 25-hydroxy vitamin D serum levels in non-menopausal, menopausal and postmenopausal females

*María Patricia Hormaza, M.D.\**, *Diana Cuesta, M.D., M.Sc.\*\**, *Lina María Martínez\*\*\**, *Mónica María Massaro, M.D.\*\*\*\**, *María Nazareth Campo, M.D.\*\*\*\*\**, *María del Pilar Vélez, M.D., M.Sc.\*\*\*\*\**, *Gabriel Jaime Rendón, M.D.\*\*\*\*\**, *Camilo Andrés Agudelo, M.D., M.Sc.\*\*\*\*\**

Recibido: agosto 3/10 – Aceptado: agosto 17/11

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D (25-OH vitamina D) en mujeres no menopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas, y su relación con algunos factores de riesgo.

**Materiales y métodos:** estudio analítico de cohorte transversal, realizado en 113 mujeres elegidas consecutivamente en la consulta externa de una institución de tercer nivel de complejidad. Se conformaron tres grupos: grupo A, premenopáusicas de 20 a 30 años (n=40); grupo B, menopáusicas de 45 a 55 años (n=40); y grupo C, posmenopáusicas >65 años (n=33). Se comparó el nivel de 25-OH vitamina D en suero a

través del estudio ELISA, y su relación con factores como tabaquismo, exposición solar y actividad física en los últimos tres meses.

**Resultados:** el 76% de las mujeres tenían niveles bajos de 25-OH vitamina D (<25 nmol/L). En el 80% de las mujeres del grupo A, se encontraron niveles bajos de esta vitamina comparado con el 77,5% del grupo B y el 69,7% del grupo C (p=0,57). Hubo diferencias significativas entre las medianas de los valores de 25-OH vitamina D en el grupo B al compararlas con el grupo A y C. El análisis de factores de riesgo para una disminución de los niveles séricos de 25-OH vitamina D no mostró diferencias significativas.

**Conclusiones:** a pesar de estar ubicados en un área geográfica tropical, existen niveles séricos bajos de 25-OH vitamina D en las mujeres de los grupos de edad evaluados.

**Palabras clave:** vitamina D, 25-hidroxivitamina D, menopausia.

## SUMMARY

**Objective:** evaluating 25-hydroxy vitamin D (25-OH vitamin D) serum levels in non-menopausal, menopausal and postmenopausal in females and their relationship with some risk factors.

\* Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana. Grupo de Investigación en Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín (Colombia). Correo electrónico: patricha@une.net.co  
\*\* Maestría en Epidemiología, Candidata a Doctor en Epidemiología. Medellín (Colombia).  
\*\*\* Bacterióloga, Especialista en Hematología y manejo del banco de sangre. Medellín (Colombia).  
\*\*\*\* Especialista en Medicina de Laboratorio, M.Sc. en Epidemiología. Medellín (Colombia).  
\*\*\*\*\* Especialista en Ginecología y Obstetricia. Medellín (Colombia).  
\*\*\*\*\* MD. M.Sc Administración en Salud. Medellín (Colombia).

**Materials and methods:** this was an analytical, cross-sectional study of 113 females chosen consecutively when attending external consultation at a third-level hospital. Three groups were formed: group A, pre-menopausal aged 20-30 (n=40); group B, menopausal aged 45-55 (n=40); and group C, postmenopausal aged >65 (n=33) The levels of 25-OH vitamin D were compared in serum by ELISA and the relationship with smoking, exposure to the sun and physical activity during the last three months.

**Results:** 76% of the females had low 25-OH vitamin D (<25 nmol/L) levels; 80% of the females in group A had low levels compared to 77.5% from group B and 69.7% from group C (p=0.57). There were significant differences between the means of group B's 25-OH vitamin D values compared to those of group A and C. Analysis of risk factors for reducing 25-OH vitamin D serum levels revealed no significant differences.

**Conclusions:** in spite of our geographical location in the tropics, females from age groups evaluated in this study had low 25-OH vitamin D levels.

**Key words:** vitamin D, 25-hydroxy vitamin D, menopause.

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D y sus metabolitos pertenecen a la familia de los esteroides, aunque comúnmente se le ha considerado más una hormona que una vitamina. Dentro de sus funciones se encuentran: la participación activa en la conservación de la integridad del hueso y un importante rol en la hemostasia del calcio. La luz solar y ultravioleta son, en primer lugar, la principal fuente de esta vitamina, en segundo lugar, las encargadas de transformar la provitamina D a vitamina D<sub>3</sub> en la piel. La ingesta oral, aunque importante, es limitada ya que el origen natural de la vitamina D es escaso.<sup>1</sup> La deficiencia de vitamina D puede contribuir al desarrollo de osteoporosis, y puede estar asociada con el incremento del riesgo de sufrir fracturas<sup>2</sup> y caídas debido a la íntima relación que mantiene con la fuerza muscular;<sup>3,4</sup> por otra

parte, su deficiencia se ha asociado con cáncer de colon,<sup>5</sup> dolor óseo, disminución de la función inmune y de la salud cardiovascular en adultos.<sup>5-7</sup>

De momento no existe un consenso preciso que defina los niveles óptimos de 25-OH vitamina D en suero, en principio la deficiencia ha sido definida, por la mayoría de expertos, como aquellos niveles inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L),<sup>8,9</sup> Factores como las variaciones en los rayos ultravioleta, edad, raza, y costumbres conductuales influyen en los niveles de vitamina D.<sup>10</sup> Además, hay evidencia que sustenta que poblaciones que habitan en lugares climáticamente variados presentan cambios en los niveles de vitamina D.<sup>11-13</sup>

Por otra parte, algunos estudios han demostrado deficiencia en los niveles de vitamina D en mujeres posmenopáusicas sanas con adecuada exposición solar,<sup>14-16</sup> además no se conocen estudios suficientes acerca de los niveles de vitamina D en mujeres que residen cerca al Ecuador. Por esta razón, el objetivo de este estudio fue evaluar los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D (25-OH vitamina D) en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas y su relación con algunos factores de riesgo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio de cohorte transversal analítico realizado en mujeres que acudieron entre julio de 2004 a marzo de 2006, al servicio de consulta externa de ginecología y endocrinología de una institución de salud de carácter privado y tercer nivel de complejidad en la ciudad de Medellín (Colombia).

Se incluyeron mujeres que al momento de la consulta no estuvieran recibiendo ninguna terapia de reemplazo hormonal (TRH) o la hubiesen suspendido en los últimos tres meses, y fueron excluidas aquellas mujeres que estuvieran siendo tratadas con glucocorticoides o con suplementos de calcio o vitamina D, además, no se tuvieron en cuenta mujeres con antecedentes de enfermedades endocrinas como hiperprolactinemia, disfunción paratiroidea, o suprarrenal. Los criterios de

selección fueron verificados por el médico tratante durante el interrogatorio de la consulta.

Se tomó por conveniencia un tamaño de muestra de 113 pacientes, elegidas no probabilísticamente por orden consecutivo de llegada a la consulta externa ginecológica.

### Procedimiento

Luego de una previa aprobación institucional y un consentimiento informado por parte de las pacientes, se determinó el nivel de 25-OH vitamina D en suero, a través de una prueba comercial de ELISA (EIA-3153, DRG instruments GmbH, Alemania). Esta prueba tiene una sensibilidad analítica (umbral de detección) de 5,6 nmol/l (DE 0,084), un valor de densidad óptica promedio de 2,058; y una variación interensayo para un promedio de 39,8 nmol/l. El porcentaje de coeficiente de variación (CV) es 13,2%, para 86,2 nmol/l, el porcentaje de CV es 11,8% y la variación intraensayo para 4,5 nmol/l, el porcentaje CV es de 10,7%. Se consideraron niveles séricos normales de 25-OH vitamina D, aquellos entre 25 y 125 nmol/L (10 a 50 ng/ml), según lo reportado por el fabricante de la prueba.

Las mujeres fueron clasificadas de acuerdo a la presencia o no de menopausia, definida como amenorrea mayor a 12 meses según lo informado por la paciente en el momento de la consulta: grupo A (mujeres sanas premenopáusicas entre 20-30 años), grupo B (mujeres menopáusicas entre 40 y 45 años, con más de un año de amenorrea) y grupo C (mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años). Se obtuvo información sobre la edad, índice de masa corporal, duración de la amenorrea y factores de riesgo de déficit de vitamina D, descritos en la literatura: consumo de tabaco o cigarrillo mayor que 10 paquetes/año, actividad física definida como: 30 minutos de ejercicio tres veces a la semana en los últimos tres meses, y exposición a luz solar definida como: exposición durante 15 minutos tres veces a la semana en los últimos tres meses.

### Análisis estadístico

Se obtuvo el promedio, desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico (RIQ) para las variables cuantitativas edad, índice de masa corporal, duración de la amenorrea y niveles de 25-OH vitamina D. Se determinaron frecuencias absolutas y proporciones para las variables cualitativas. Se comparó el índice de masa corporal y el nivel de 25-OH vitamina D, entre los tres grupos, con la prueba estadística *Kruskall-Wallis*, tras una previa determinación de la distribución normal de las variables establecidas con la prueba de *Shapiro-Wilks*. Se realizó un análisis bivariado del nivel de 25-OH vitamina D con la prueba *U Mann Whitney*, para comparar las diferencias entre pares de grupos: mujeres menopáusicas y no menopáusicas; menopáusicas y posmenopáusicas; no menopáusicas y posmenopáusicas. La relación entre los grupos y la presencia de factores como tabaquismo, actividad física y exposición solar, se estableció por medio de la prueba chi cuadrado de independencia. De igual forma, se analizó la relación entre los grupos y la variable nivel de 25-OH vitamina D categorizada según el nivel de referencia normal, 25 y 125 nmol/L. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05. El análisis de la información se realizó en el programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®)* versión 13.0.

Esta investigación fue aprobada por el comité de ética e investigación de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana, y fue aprobada para su ejecución en la Clínica Universitaria Bolivariana.

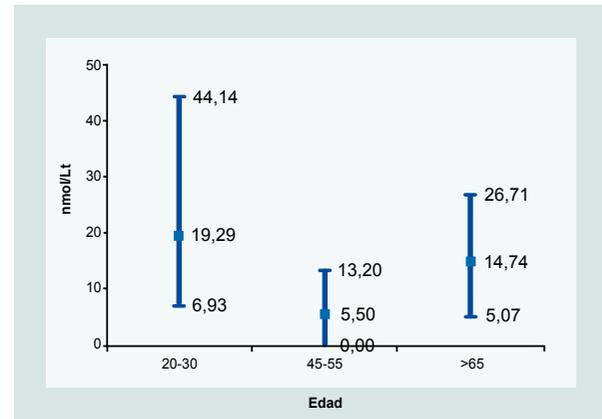
## RESULTADOS

De las 113 mujeres evaluadas el promedio de edad estuvo contemplado de la siguiente manera: del grupo no menopáusico la media fue 22,1 años (DE 2,8); del grupo menopáusico 51,8 años (DE 3,2) y del grupo posmenopáusico 71,6 años (DE 5,3). Las mujeres del grupo menopáusico presentaron un índice de masa corporal promedio significativamente superior a los otros grupos

25,2 kg/m<sup>2</sup> (DE 3,9), comparado con 24,2 kg/m<sup>2</sup> (DE 4,8) y 22,4 kg/m<sup>2</sup> (DE 3,0) para los grupos C y A, respectivamente ( $p=0,002$ ). El tiempo transcurrido desde la última menstruación en el grupo menopáusico fue 7 años (DE 5,3) y en las mujeres mayores de 65 años, 21,3 años (DE 8,9). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la presencia o no de factores de riesgo (tabaquismo, ejercicio, exposición a la luz solar UV) entre los grupos (**tabla 1**).

Al evaluar los niveles de 25-OH vitamina D en la población estudiada, se observó que el 76% de todas las participantes presentaron niveles por debajo del valor de referencia normal (25 y 125 nmol/L). El 80% del grupo de las mujeres no menopáusicas, el 77,5% del grupo de menopáusicas y el 69,7% de las mujeres mayores de 65 años tenían niveles bajos de 25-OH vitamina D, ( $p=0,57$ ). Sin embargo, al comparar las medianas de los niveles de 25-OH vitamina D, se observó significativamente un menor nivel sérico en mujeres menopáusicas (5,5 nmol/L) que en las no menopáusicas (19,19 nmol/L),  $p<0,0001$ ; al igual que al comparar las mujeres menopáusicas con las posmenopáusicas (14,74 nmol/L),  $p=0,002$ . No se observaron diferencias en el nivel sérico de 25-OH vitamina D entre las mujeres no menopáusicas y las posmenopáusicas, ( $p=0,481$ ) (**figura 1**).

**Figura 1.** Mediana y rango intercuartílico de los niveles de 25-OH vitamina D en mujeres control, perimenopáusicas y mayores de 65 años, residentes en Medellín (Antioquia).



## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que el 76% de las mujeres tenían niveles inferiores de vitamina D, por debajo de 25 nmol/L (10 ng/ml), como también un menor nivel de vitamina D en mujeres menopáusicas, en comparación con el grupo de pacientes no menopáusicas y posmenopáusicas.

Aunque siempre se ha relacionado un mayor déficit de vitamina D en los países que tienen las cuatro estaciones, se ha observado una alta prevalencia de hipovitaminosis D en países de clima cálido.<sup>15</sup> Respecto a los países con estaciones, Lamberg-Allardt CJ y colaboradores<sup>17</sup> encontraron deficiencia en el 86% de las mujeres y en el 56%

**Tabla 1.** Distribución de las frecuencias relativas de los factores de riesgo para deficiencia de 25-OH vitamina D en los grupos de estudio.

Factor de riesgo	20 – 30 años n=40 n (%)	45 – 55 años n=40 n (%)	>65 años n=33 n (%)	Valor p prueba X <sup>2</sup>
Tabaquismo: >10 paquetes/año	1 (2,5)	8 (20,0)	5 (15,2)	0,051
No actividad física: <3 veces/semana	32 (80,0)	26 (65,0)	24 (72,7)	0,323
No exposición luz solar – UV	29 (72,5)	35 (87,5)	28 (84,8)	0,189

de los hombres, entre 31 y 43 años, durante el invierno en Europa. Así mismo, Tangpricha y colaboradores,<sup>18</sup> observaron un déficit del 32% en estudiantes y médicos jóvenes, entre 18 y 29 años, durante el invierno en Boston. En nuestro estudio el 76% de las mujeres presentaron niveles bajos de vitamina D, inferiores a 10 ng/ml (25 nmol/L), los cuales son mucho menores a los niveles mínimos aceptados para la prevención de fracturas.<sup>19</sup> Levis S y colaboradores<sup>20</sup> analizaron los niveles de vitamina D en el sur de la Florida, encontrando que el 40% de las mujeres presentaban niveles inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/L), en invierno, y el 28%, en verano. En Hawaii, Binkley y colaboradores<sup>21</sup> encontraron que el 51% de adultos sanos presentaban niveles inferiores de vitamina D. En Latinoamérica, González G y colaboradores<sup>16</sup> analizaron, en Santiago de Chile, 90 mujeres sanas con adecuada exposición solar, encontrando que el 60% de mujeres posmenopáusicas y el 27% de mujeres premenopáusicas presentaban niveles inferiores a 20 ng/ml.

Se conoce el reporte de que la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, asciende al 50% y 95% en regiones donde la población, generalmente, protege su cuerpo, debido a la presencia de temperaturas extremas.<sup>22,23</sup>

En nuestro medio, se deberán explorar otras causas que expliquen los porcentajes tan altos de déficit de vitamina D, por ejemplo, el uso frecuente de bloqueadores solares, el tipo de piel, la pigmentación, la menor exposición al sol, la raza o la constitución genética.<sup>24</sup> Respecto a la asociación entre edad y nivel de estrógenos y metabolitos de vitamina D, los hallazgos informados por Falch y colaboradores<sup>25</sup> no son consistentes con los presentados en nuestro estudio. Ellos encontraron que en pacientes perimenopáusicas, a pesar de la marcada caída en los niveles de estrógenos y la pérdida acelerada de hueso, no se observaron cambios en los niveles de vitamina D.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones, debido a la ausencia de medición de la concentración

sérica de la hormona paratiroidea (PTH), para establecer su correlación inversa con los niveles de vitamina D. El punto de corte de su relación puede variar entre <20 ng/ml (50 nmol/L) y <12 ng/ml (30 nmol/L).<sup>12</sup> El tamaño de la muestra no permitió tener suficientes criterios para evaluar el papel de los posibles factores asociados al déficit de vitamina D. Se requieren estudios adicionales para definir un valor de referencia del déficit de 25-OH vitamina D, de acuerdo con las técnicas de laboratorio utilizadas y teniendo en cuenta las características de nuestra población.

## AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigación para el Desarrollo y la Innovación (CIDI) de la Universidad Pontificia Bolivariana, y a la Unidad de Biología Celular e Inmunogenética de la Corporación para las Investigaciones Biológicas (CIB).

## REFERENCIAS

1. Bikle DD. Role of vitamin D, its metabolites, and analogs in the management of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:759-75.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
4. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
5. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-94.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
7. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs: a brief overview. *Mol Cell Biochem* 2003;253:247-54.

8. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
9. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
10. Schneider DL. Vitamin D and Skeletal health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2006;13:483-90.
11. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002;166:1517-24.
12. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003;33:323-31.
13. Webb AR, Holick MF. The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D<sub>3</sub>. *Annu Rev Nutr* 1988;8:375-99.
14. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771-7.
15. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, López-Rodríguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:1408-15.
16. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez C, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007;14:455-61.
17. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res* 2001;16:2066-73.
18. Tangpricha V. Vitamin D deficiency in the Southern United States. *South Med J* 2007;100:384-5.
19. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
20. Lewis S, Gómez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, et al. Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult south Florida population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1557-62.
21. Binkley R, Novotny D, Krueger T, Kawahara Y, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2130-5.
22. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1099-103.
23. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001;12:931-5.
24. Chen TC, Chimed F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:213-7.
25. Falch JA, Oftebro H, Haug E. Early postmenopausal bone loss is not associated with a decrease in circulating levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, or vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:836-41.

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado.