

## VITAMINA D: SU RELACIÓN CON LOS MARCADORES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES PRE Y POSMENOPÁUSICAS EN LOS PERÍODOS DE VERANO E INVIERNO

Sosa LG<sup>1</sup>; Cabrera NI<sup>1</sup>; Inchauspe ME<sup>2</sup>; Gough M<sup>1</sup>; Maldonado V<sup>1</sup>; De Elías RF<sup>1</sup>; Kiener G<sup>1</sup>; Cisella Y<sup>1</sup>; Cabral MF<sup>2</sup>; Andrada MC<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La deficiencia de vitamina D (VD) tiene alta prevalencia a nivel mundial. Distintos estudios indican que entre las funciones de la VD se incluye su rol en el síndrome metabólico (SM) y las enfermedades cardiovasculares. **Objetivos:** evaluar la hipovitaminosis D en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas en verano e invierno y correlacionar los niveles de VD con los componentes del SM y marcadores de riesgo cardiovascular (CV). **Materiales y Métodos:** estudio observacional retrospectivo. Se estudiaron 154 mujeres adultas, 82 premenopáusicas (18-49 años) y 72 posmenopáusicas (50-80 años). Se midieron en suero o plasma los niveles de calcio, fósforo, glucosa, colesterol total, HDLcol, triglicéridos, insulina, VD y PTH y se calcularon índices de insulinoresistencia (IR) y aterogénicos. **Resultados:** la concentración de VD fue significativamente más elevada en verano que en invierno en ambos grupos de mujeres. En premenopáusicas, los valores de VD fueron  $22 \pm 5$  ng/ml en invierno y  $32 \pm 11$  ng/ml en verano ( $p < 0,001$ ) y en posmenopáusicas,  $23 \pm 9$  ng/ml en invierno y  $34 \pm 11$  ng/ml en verano ( $p < 0,001$ ). No se hallaron diferencias significativas en las concentraciones de VD entre ambos grupos tanto en invierno ( $p = 0,612$ ) como en verano ( $p = 0,461$ ). En invierno hubo un 9% de mujeres con valores óptimos de VD y un 41% con deficiencia de VD; en verano, el 56% de las mujeres tuvieron niveles óptimos de VD y un 6% presentó déficit de VD. No hubo correlación significativa entre la VD y las variables analizadas. **Conclusión:** En coincidencia con la literatura, los niveles de VD fueron significativamente más bajos en invierno respecto del verano en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. No se halló correlación entre las concentraciones de VD con componentes del SM y los índices de riesgo CV. Nuevos estudios podrían aportar más claridad al rol de la VD como factor de riesgo de estas condiciones.

**Palabras clave:** vitamina D, hipovitaminosis D, síndrome metabólico, HOMA-IR, índices aterogénicos.

<sup>1</sup>Bioquímica – Laboratorio Central – Sanatorio Allende – Córdoba - Argentina.

<sup>2</sup>Bioquímica especialista en endocrinología – Laboratorio Central – Sanatorio Allende – Córdoba – Argentina.

✉ Laura Gabriela Sosa  
[lau\\_gs@hotmail.com](mailto:lau_gs@hotmail.com)

### BIOQUINFORMA DIGITAL

Publicación on-line del Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Córdoba (ISSN: 2344-9926)

### INTRODUCCIÓN

La vitamina D (VD) se sintetiza en la piel a partir del precursor 7-dehidrocoleciferol por acción de los rayos ultravioleta (UV). La absorción de los rayos UV depende de la estación del año, latitud y altitud. Para adquirir su acción biológica, la VD es transportada al hígado donde se hidroxila a 25hidroxi-VD (25OHD). El paso final de la activación ocurre en el riñón donde la 25OHD es hidroxilada por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, enzima presente

en las mitocondrias de los túbulos proximales, para formar  $1,25\text{OH}_2\text{D}$  o calcitriol, el metabolito biológicamente más activo y potente de la VD. El calcitriol induce la absorción intestinal de calcio y fósforo, la reabsorción de calcio y fósforo en riñón y la resorción ósea (acciones clásicas). Estas acciones se encuentran bajo un control estricto por parte del calcio, fósforo, paratohormona (PTH) y la misma  $1,25\text{OH}_2\text{D}$ ; cuando los niveles de VD son bajos, el calcio sérico desciende y se produce un aumento en la síntesis y liberación de PTH para restablecer los niveles séricos de calcio. Para ejercer su acción, la VD necesita de su receptor (RVD), un receptor nuclear que heterodimeriza con el receptor retinoide X y, a su vez, se convierte en un regulador de transcripción <sup>1</sup>.

La deficiencia de VD tiene una alta prevalencia a nivel mundial con variaciones de 10% a 70% en diferentes países <sup>2-4</sup>. Debido a que el déficit de VD se asocia con trastornos múltiples, constituye un importante problema de salud pública. La VD es importante para el mantenimiento de la salud ósea. En niños, niveles bajos de VD provocan raquitismo, anomalías esqueléticas, retraso en el desarrollo y corta estatura <sup>5,6</sup>. En adultos, la deficiencia de VD está asociada a osteomalacia, osteopenia y osteoporosis con el subsecuente riesgo de fracturas <sup>7,8</sup>. Además, se ha sugerido que bajos niveles de VD se encuentran asociados a enfermedades extraesqueléticas (infecciones, cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedad cardiovascular [ECV]) y constituyen un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de hipertensión, hiperlipemia, obesidad, IR, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y ECV <sup>9-11</sup>. Se ha demostrado la producción local de  $1,25\text{OH}_2\text{D}$  y la expresión de  $1\alpha$ -hidroxilasa y RVD en una variedad de tejidos y células (próstata, mama, páncreas, colon, linfocitos T y B), donde la VD ejercería numerosas acciones consideradas “no clásicas”. A través de estos efectos locales, regularía a más de 200 genes relacionados con el metabolismo lipídico y de hidratos de carbono, la respuesta inmune y la actividad neoplásica <sup>12</sup>.

El síndrome metabólico (SM) es uno de los mayores problemas en salud mundial y es considerado en la actualidad una pandemia entre las enfermedades no transmisibles. A pesar de la evidencia relativamente limitada en Argentina, se ha encontrado una prevalencia elevada de SM en adultos. Un meta-análisis publicado recientemente, muestra que la prevalencia de SM aumentó entre los años 2005 y 2015, de 20 a

38%<sup>13</sup>. El SM se define como la ocurrencia simultánea de factores de riesgo metabólico para DM2 y ECV, obesidad central, hiperglucemia, disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDLcol), aumento de triglicéridos (TG) e hipertensión <sup>14</sup>. Se han identificado factores genéticos y ambientales como causa del SM. Algunos investigadores sugieren una relación inversa entre la deficiencia de VD y el SM <sup>15-19</sup>. El déficit de VD induciría perturbaciones metabólicas que podrían condicionar el desarrollo de SM; se han postulado mecanismos relacionados con la secreción de la insulina y la sensibilidad a la insulina, con la transcripción de genes y vías de señalización celular, con la regulación del sistema renina-angiotensina por supresión directa de la expresión del gen de renina y con la expresión de VDR y  $1\alpha$ -hidroxilasa en músculo liso vascular y células endoteliales. Este último efecto parece influir en la función endotelial y conducir a rigidez arterial e hipertensión <sup>20-23</sup>. Hay estudios que sugieren que los efectos beneficiosos de la VD en el sistema CV se deben en parte a sus acciones sobre los lípidos en la sangre, sin embargo son limitados e inconsistentes <sup>24-27</sup>. Un estado de inflamación crónica y resistencia a la insulina caracteriza al SM. Hay evidencias que demuestran que la VD reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias y la quimiotaxis de los monocitos <sup>28,29</sup>. En pacientes con riesgo de desarrollar SM y DM2, es importante estimar el grado de resistencia a la insulina, los marcadores del SM y de riesgo CV. Para la medición de la IR, el índice HOMA-IR es el más utilizado por su sencillez. Solamente requiere la medición de insulina y glucosa en condiciones de ayuno y tiene buena correlación con el Clamp euglucémico-hiperinsulinémico. Esta prueba, que mide la captación total de glucosa en respuesta a una hiperinsulinemia fija, es considerada el “estándar de oro” en la medición de la sensibilidad periférica a la Insulina. Sin embargo, resulta impracticable en estudios de rutina y epidemiológicos debido a que se necesitan equipos complejos y personal entrenado para su realización <sup>30</sup>.

En ausencia de la medición de insulina, la relación TG/HDLcol puede identificar individuos con sobrepeso que son insulinoresistentes <sup>31</sup>. Para la evaluación del riesgo metabólico y el riesgo CV se emplean las mediciones de glucemia, TG, colesterol total (CT), HDLcol, los índices CT/HDLcol y TG/HDLcol y la medición de colesterol no-HDL <sup>32-34</sup>.

Los objetivos de este estudio fueron: evaluar la hipovitaminosis D en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas en las estaciones de verano e invierno y correlacionar los niveles de VD con los componentes del SM y los marcadores de riesgo CV en ambos periodos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó 154 mujeres adultas atendidas en el Sanatorio Allende de Córdoba en 2 periodos: verano (diciembre 2017 a febrero 2018, n=84) e invierno (desde junio a agosto de 2018, n=70). Aunque existen diferencias genéticas, sociales y culturales, la edad promedio de aparición de la menopausia en la mayoría de los países es a los 50 años<sup>35</sup>, razón por la cual se tomó esta edad para la división en premenopáusicas y posmenopáusicas. En cada periodo se dividió a las mujeres en 2 grupos: premenopáusicas (n=82, rango: 18 a 49 años) y posmenopáusicas (n=72, rango: 50 a 80 años). Se excluyeron pacientes con DM2, insuficiencia pancreática, enfermedad hepática o renal, embarazadas o mujeres bajo tratamiento con hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antiretrovirales, calcio y VD.

Las muestras sanguíneas se obtuvieron después de un ayuno de 12 horas mediante punción venosa. Se midieron las concentraciones séricas de calcio, fósforo, glucosa, CT, HDLcol y TG en autoanalizador COBAS 8000 c502 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Insulina y VD séricas y PTH plasmática fueron determinadas por electroquimioluminiscencia en autoanalizador COBAS 8000 e602 y Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). En cada periodo estacional, las pacientes se clasificaron de acuerdo a los niveles obtenidos de VD. Para ello se tuvieron en cuenta los valores recomendados por la Guía de Práctica Clínica sobre Evaluación, Tratamiento y Prevención del Déficit de Vitamina D que la *Endocrine Society* publicó en 2011. Según esta guía, se consideraron:  $\geq 30$  ng/ml, niveles óptimos o adecuados de VD; entre 21 y 29 ng/ml, insuficiencia de VD;  $\leq 20$  ng/ml, deficiencia de VD y  $< 10$  ng/ml, déficit severo<sup>36</sup>.

El índice HOMA se calculó mediante la fórmula:  $HOMA = ([\text{insulina basal U/ml} \times \text{glucemia plasmática mg/dl}/405])$ . Pacientes con  $HOMA > 2,64$  fueron consideradas insulinoresistentes.

En cuanto a los índices de riesgo CV, se consideraron elevados  $CT/HDLcol > 4,4$ ,  $TG/HDLcol \geq 3,5$ <sup>37</sup> y colesterol no-HDL  $> 145$  mg/dl<sup>38,39</sup>.

Análisis estadístico: Los datos se procesaron con el programa MEDCALC ® versión libre. Los valores obtenidos se expresaron como media y desviación estándar (sd) para variables cuantitativas con distribución gaussiana y mediana y percentil 25th-75th para datos con sesgo. Se utilizaron test T de Student y test U de Wilcoxon-U-Mann-Whitney para la comparación de los datos. Se consideró estadísticamente significativo  $p < 0,05$ . Para la asociación entre las variables cuantitativas (glucemia, colesterol, TG, HDLcol, calcio, fósforo, insulina y PTH) y los niveles de VD, se utilizaron correlación de Spearman y correlación de Pearson.

## RESULTADOS

En el periodo de verano se encontraron niveles de VD significativamente más elevados que en el periodo de invierno. En mujeres premenopáusicas los valores de VD fueron  $22 \pm 5$  ng/ml en invierno y  $32 \pm 11$  ng/ml en verano ( $p < 0,001$ ) y en posmenopáusicas  $23 \pm 9$  ng/ml en invierno y  $34 \pm 11$  ng/ml en verano ( $p < 0,001$ ). No se hallaron diferencias significativas en las concentraciones de VD entre premenopáusicas y posmenopáusicas tanto en invierno ( $p = 0,612$ ) como en verano ( $p = 0,461$ ) (Gráfico I).

En la tabla 1 se observa la distribución de las pacientes según los niveles de VD en cada estación. Se dividieron en 3 grupos según la concentración de vitamina D, como óptimos ( $\geq 30$  ng/ml), insuficientes (21-29 ng/ml) o deficientes ( $\leq 20$  ng/ml) para ambas estaciones. En invierno se observó que un 9% de mujeres presentaba valores óptimos de VD ( $\geq 30$  ng/mL) y un 41% deficiencia de VD ( $< 20$  ng/ml); en verano la relación se invirtió, un 56% de las mujeres tuvieron niveles óptimos de VD ( $\geq 30$  ng/ml) y sólo un 6% presentó déficit de VD ( $\leq 20$  ng/ml). Se obtuvo una p de tendencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

En la Tabla 2 se detallan los datos de los parámetros analíticos durante el periodo de verano. En la comparación entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de glucemia, CT, calcio y fósforo. En el periodo de invierno (Tabla 3) solamente hubo

diferencia estadísticamente significativa en los niveles de CT, calcio y PTH entre ambos grupos. Al analizar los índices de IR e índices aterogénicos en ambos períodos, solo las relaciones CT/HDLcol y CT-HDLcol tuvieron diferencia estadísticamente significativa en el periodo de verano (Tablas 4 y 5).

Cuando se correlacionaron los parámetros bioquímicos, índices de IR y marcadores aterogénicos con la VD, no se encontró correlación significativa (positiva o negativa) de ninguna de las variables.

Tanto en invierno como en verano, la proporción de pacientes con HOMA-IR>2,64, TG/HDLcol≥3,5, CT/HDLcol>4,4 y colesterol no-HDL>145 mg/dl fue similar en ambos periodos estacionales.

## DISCUSIÓN

La hipovitaminosis D es un desorden de gran prevalencia en el mundo que afecta a personas de cualquier edad. Existe un alto grado de variabilidad en los reportes sobre el estatus de VD de la población general. La prevalencia del déficit de VD estimada en diferentes países oscila entre 2 y 90%<sup>40-42</sup>.

En el presente trabajo se estudiaron los niveles de VD en las estaciones de invierno y verano en 2 grupos de mujeres, premenopáusicas (<50 años) y posmenopáusicas (>50 años). Si bien existen diferencias genéticas, sociales y culturales, la edad promedio de aparición de la menopausia en la mayoría de los países es a los 50 años<sup>35</sup>. Por esta razón, se tomó esta edad para la división en premenopáusicas y posmenopáusicas. En ambos grupos, los niveles de VD fueron significativamente más bajos en invierno (22±5 en <50 años y 23±9 ng/ml en >50 años) en relación al verano (32±11 en <50 años y 34±11 en >50 años). Las concentraciones de PTH fueron más elevadas en invierno coincidiendo con niveles más bajos de VD.

Por otro lado, cuando se analizaron los resultados de ambos grupos en conjunto, se observó que en el periodo de invierno el 91% de las mujeres tenían valores inadecuados de VD (<30 ng/ml) con un 41% en el rango de deficiencia de VD (<20 ng/ml). En verano, en cambio, la cantidad de mujeres con hipovitaminosis D se redujo a menos de la mitad (44%) y solamente el 6% mostró deficiencia (<20 ng/ml) mientras que aumentó significativamente a 56% la proporción de mujeres con valores óptimos de VD (>30 ng/ml). Se comprobó así un nivel de deficiencia de VD

elevado en invierno a diferencia del verano, en que los niveles de VD se incrementaron en toda la población alcanzando valores óptimos. Resultados similares a los hallados en el presente trabajo durante el invierno fueron reportados por Gobbi C y col.<sup>43</sup> que midieron los niveles de VD en pacientes >50 años de la Pampa de Achala, provincia de Córdoba, Argentina, encontrando una prevalencia de hipovitaminosis D de 83% y una deficiencia de VD de 33%. Dado que el estudio se realizó en el mes de mayo, otoño en Argentina, los autores sugirieron que los valores de VD podrían ser aún menores al finalizar el invierno. Otro estudio realizado en Córdoba en mujeres posmenopáusicas, comparó también los niveles de VD en invierno y verano, demostrando una diferencia significativa entre ambas estaciones, aunque las concentraciones halladas de VD fueron inferiores a las obtenidas en el presente trabajo (invierno 17,5±5,7 ng/ml, verano 21,6±6,7 ng/ml). Estos autores utilizaron un método quimioluminiscente para la valoración de VD, lo que podría explicar esta diferencia<sup>44</sup>. Costanzo y col.<sup>45</sup> estudiaron una población de mujeres adultas jóvenes (28,7±2,6 años) de la ciudad de Buenos Aires (Bs. As.) durante los periodos de invierno y verano, reportando niveles de VD (invierno 22,1±8,9 ng/ml y verano 40,8±15,7, p<0,0001), y una proporción de pacientes con valores de VD <20 ng/ml en invierno (42,6%), semejantes a los del presente trabajo. Resultados similares fueron reportados por Fassi y col.<sup>46</sup> que estudiaron las variaciones estacionales de VD en ancianos y jóvenes de la ciudad de Bs. As. Esto es razonable debido a la similitud geográfica y socioeconómica entre Córdoba y Bs. As. Un meta-análisis que analizó el estatus de VD a nivel mundial, incluyó 195 artículos (publicados entre 1990 y 2011) de 44 países, involucrando a más de 168.000 participantes. La población estudiada en el 66,7 % de los trabajos de este meta-análisis fueron mujeres con edad promedio de 51,7 años. La mayoría de las investigaciones se llevaron a cabo en Europa, Asia y región del Pacífico, y América del Norte. La variabilidad en las concentraciones de VD fue significativa con valores de media entre 1,96 y 54,48 ng/ml y de mediana entre 8,3 y 36,4 ng/ml. El 60% de los ensayos reportados era RIA y el resto quimioluminiscencia y HPLC. El 88% de las muestras analizadas tenían valores de VD <30 ng/ml (hipovitaminosis D) y en más de un tercio los valores eran <20 ng/ml (deficiencia). El número de estudios disponibles correspondientes

a América Latina fue muy limitado por lo que no se pudo incluir esta región en el meta-análisis <sup>3</sup>. En América Latina los datos no son suficientes; con la excepción de Argentina y México, los demás países no tienen datos precisos sobre el estatus de la VD de su población, pero se estima que la deficiencia podría afectar a más del 50% de las personas <sup>47</sup>. En un estudio multicéntrico en el que participaron 18 países de diferentes continentes (incluyendo a México, Chile y Brasil), se analizaron los niveles de VD de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Si bien los valores medios regionales fueron más altos en América Latina ( $29.6 \pm 0.6$  ng/ml) que en Medio Oriente ( $20.4 \pm 0.5$  ng/ml), el 64% de las mujeres estudiadas tenían hipovitaminosis D (<30 ng/ml) siendo 50% la prevalencia en América Latina <sup>48</sup>. Numerosos son los factores responsables de la variabilidad en los valores séricos de VD; además de la estación del año y el tiempo de exposición solar (latitud y altitud), los niveles de VD varían con la edad de la población estudiada, la obesidad, la pigmentación de la piel, el uso de pantallas solares, la ingesta diaria de VD, el uso de suplementos con VD, las diferencias en los métodos de laboratorio y la falta de consenso mundial sobre las líneas de corte que pueden sobreestimar o subestimar las concentraciones de VD.

Estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido que la deficiencia de VD puede ser un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, IR, SM, DM2 y ECV. Sin embargo, los resultados de estudios sobre la relación entre la concentración de vitamina D y componentes del SM son contradictorios. Jackson JL y col.<sup>49</sup> hallaron una asociación inversa entre niveles de VD y obesidad, marcadores de inflamación (IL-6 y proteína C reactiva) y HOMA-IR, mientras que la asociación fue positiva con adiponectina. Paknahad Z y col.<sup>50</sup> reportaron asociación positiva entre VD y glucosa en ayunas, aunque hubo asociación negativa con los niveles de HDLc. Gaddipati y col.<sup>51</sup> mostraron que la VD se asocia de forma negativa con CT, TG y LDLc, y positivamente con HDLc en una población estadounidense. Ford ES y col.<sup>52</sup> basándose en los datos la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES 2005-2006) hallaron una asociación significativa entre VD y componentes del SM. Una serie de estudios que valoraron componentes del SM (HDLc, TG, HOMA-IR), concluyeron también que niveles altos

de VD se asocian con una prevalencia más baja de SM. Por otro lado, en uno de estos estudios los valores de col no-HDL no correlacionaron con los niveles de VD <sup>53-55</sup>.

En el presente trabajo no se encontró asociación entre los niveles de VD (en verano e invierno) con los componentes del SM, la resistencia a la insulina (HOMA-IR), el perfil lipídico y los marcadores de riesgo CV. Estos resultados coincidieron con los publicados por diversos autores. En un estudio transversal realizado en adultos con sobrepeso y obesos (79 mujeres y 10 hombres), se encontró que si bien un 93% de los pacientes tenían niveles bajos de VD (<30 ng/ml), solamente el 36% presentaba SM <sup>56</sup>. Reis y col.<sup>57</sup> tampoco encontraron asociación entre los niveles de VD y SM, mientras que Hjelmessaeth col.<sup>58</sup> reportó que el nivel de PTH, pero no el nivel de vitamina D, era un predictor independiente del SM en hombres y mujeres con obesidad mórbida. El estudio de Chacko y col.<sup>59</sup> demostró que concentraciones más elevadas de VD se asocian inversamente con el grado de adiposidad, TG, TG/HDLc y SM pero no con HDLc, insulina, glucosa y HOMA-IR en mujeres posmenopáusicas. En la publicación de Wieder-Huszla y col.<sup>60</sup> se muestra la falta de correlación entre VD y los componentes del SM en sujetos obesos.

En el presente trabajo se pudo observar que, si bien no hubo diferencia significativa en los parámetros evaluados de IR e índices aterogénicos entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, éstas últimas mostraron una tendencia a la IR y a un mayor riesgo CV, tanto en verano como en invierno. Se conoce que durante la transición a la menopausia existe mayor tendencia a la obesidad, que está asociada a IR y trae como consecuencia un perfil de riesgo cardiometabólico más acentuado <sup>61</sup>. Durante la realización del presente estudio no se contó con datos de medición de obesidad, sin embargo, se observó una tendencia a un estado de IR y riesgo CV independiente del periodo estacional y por lo tanto del nivel de VD.

Varios autores sugieren que las inconsistencias en los resultados de las distintas publicaciones pueden ser causadas por mecanismos que aún no están bien comprendidos. Se mencionan las variaciones en la absorción intestinal de calcio, factores confundentes como los métodos de medición de la adiposidad o el nivel basal de VD ya que concentraciones más elevadas de VD podrían potencialmente hacer más difícil detectar

la asociación. El tamaño muestral sería también otra limitación en varios de los estudios <sup>33,56,62</sup>.

### Conclusión

En coincidencia con la literatura, los niveles de VD fueron significativamente más bajos en invierno respecto del verano tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. No se halló correlación entre las concentraciones de VD con componentes del SM y los índices de riesgo CV. La falta de concordancia entre los trabajos que estudiaron esta asociación responde a una multiplicidad de factores. Nuevos estudios podrían aportar más claridad al rol de la VD como factor de riesgo de estas condiciones.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- González GV, Torrejón CS. Actualizaciones en Vitamina D. *Rev. Chil. Reumatol.* 2009; 25(2):83-7.
- Samuel L, Borrell LN. The effect of body mass index on optimal vitamin D status in U.S. adults: The National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Ann Epidemiol* 2013; 23(7): 409-14.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA y col. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
- Barberán M, Aguilera G, Brunet L, Maldonado F. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2014; 25: 127 – 34.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
- Pettifor JM. Vitamin D deficiency and low dietary calcium intakes act synergistically in increasing the prevalence of rickets in communities where both problems are present. *Ann Nutr Metab* 2014;64(suppl 2):15-22.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK y col. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1): 53-8.
- Napartivaumnuay N y Gramlich L. The Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Deficiency and Their Relationship with Bone Mineral Density and Fracture Risk in Adults Receiving Long-Term Home Parenteral Nutrition. *Nutrients* 2017;9(5). pii: E481.
- Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, Marz W, Michaelsson K, y col. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:819-29.
- Paknahad Z, Ahmadvismehjani A, Maracy MR. Association of Serum 25hydroxyvitamin D concentration and Markers of Metabolic Syndrome in adult women. *J Res Health Sys* 2015;11:641-50.
- Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven F, Norat T, Pischon T, y col. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *Brit Med J* 2010). *BMJ* 2010; 340: b5500.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:662-87.
- Díaz A, Espeche W, March C, Flores R, Parodi R, Genesio MA y col. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2018;35(2):64-9.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, StrangesS, Kandala NB, y col. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65(3): 225-36.
- Godala M, Materek-KuśmierkiewiczI, Moczulski D, Gaszyńska E, SzatkoF, Tokarski S ,y col. Assessment of 25(OH)D vitamin concentration in plasma Prz Menopauzalny of residents of Lodz with metabolic syndrome in pre- and postmenopausal period Prz Menopauzalny 2014; 13(5): 293-7.
- Ju SY, Jeong HS, Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1053-63.
- Chacko SA, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW, y col. Serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1): 209-17.

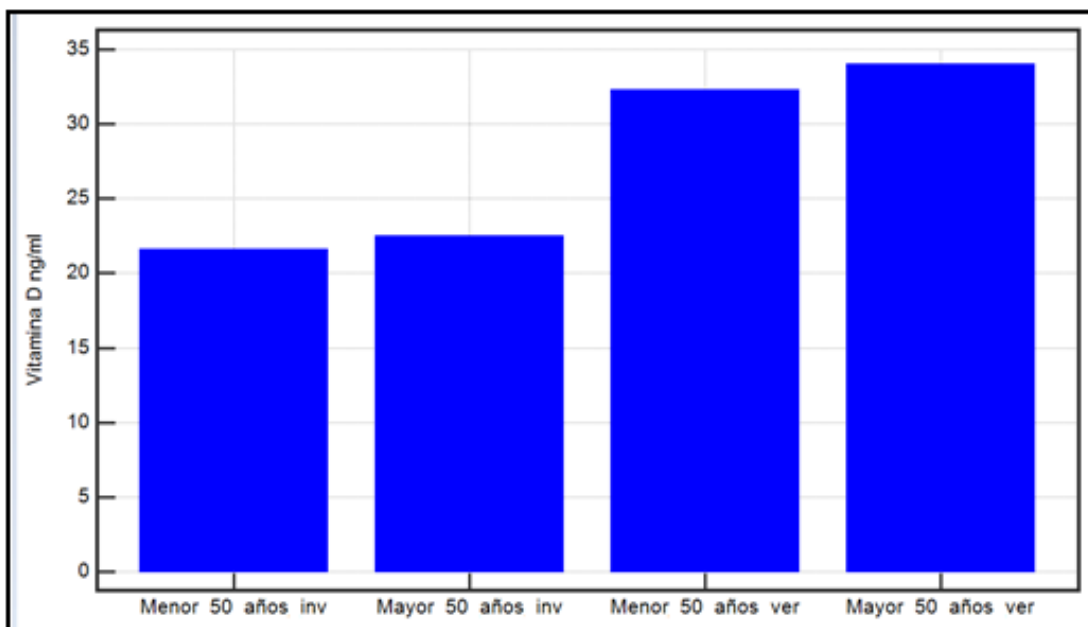
19. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27:2813–8.
20. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002; 20:227-32.
21. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017–29.
22. Li Y, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu S, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
23. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$  hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005;111:1666-7.
24. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res.* 2011; 50: 303-12.
25. Abu el Maaty MA, Gad MZ. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease: Potential mechanisms and novel perspectives. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2013;59: 479-88
26. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25 hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1457-64.
27. Karhapää P, Pihlajamki J, Porsti I, Kastarinen M, Mustonen J, Niemela O y col. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25 dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010;268:604-10.
28. Marcotorchino J, Gouranton E, Romier B, Tourniaire F, Astier J, Malezet C, y col. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol. Nutr. Food Res* 2012; 56: 1771–1782.
29. Gao, D., Trayhurn, P. and Bing, C. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. *Int. J. Obes.* 2013;37: 357–65.
30. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB y col. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23(1):57-63.
31. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):802-9.
32. Kaseb F, Haghighifard K, Salami MS, Ghadiri-Anari. Relationship Between Vitamin D Deficiency and Markers of Metabolic Syndrome Among Overweight and Obese Adults. *Acta Med Iran.* 2017 Jun;55(6):399-403.
33. Chacko SA., Song Y., Manson JE., Van Horn L., Eaton C., Martin LW, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*2011;94:209–17.
34. Rana J, Boekholdt S. Should we change our lipid management strategies to focus on non-high-density lipoprotein cholesterol? *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 622-26.
35. Pérez LE, Rojas IC. Menopausia: panorama actual de manejo. *Rev Med* 2011;19(1):56-65.
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP y col. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 1911–30.
37. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, y col. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005; 96: 399-404.
38. Moriyama K, Takahashi E. Non-HDL cholesterol is a more superior predictor of small-dense LDL cholesterol than LDL cholesterol in Japanese subjects with TG levels <400 mg/dL. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23(September (9)):1126–37.
39. Bibiloni M del M, Salas R, Novelo HI, Villarreal JZ, Sureda A, Tur JA, y col. Serum lipid levels and dyslipidaemia prevalence among 2–10 year-old Northern Mexican children. *PLoS One* 2015;10:e0119877.

40. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L y col. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):133-40.
41. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*. 1992;93(1):69-77.
42. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA y col. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23-45.
43. Gobbi, C; Salica, D; Pepe, G; Dotto, G; Petenian, E; Martinez, F. Déficit de vitamina D y osteoporosis en una población rural de montaña en Córdoba – Argentina. *Revista de la facultad de Ciencias Médicas* 2009; 66(3): 103112.
44. Konicoff I, Páez MS, Trucco ME, Benzi M, Torre DM. Hipovitaminosis D en una población de mujeres adultas de la ciudad de Córdoba. [Cobico.com.ar/wp-content/archivos/2018/05/hipovitaminosis-D-en-una-poblacion-de-mujeres-1.pdf](http://Cobico.com.ar/wp-content/archivos/2018/05/hipovitaminosis-D-en-una-poblacion-de-mujeres-1.pdf)
45. Costanzo P, Elías N, Kleiman J, García Basavilbaso N, Piacentini R, Salerni H. Variaciones estacionales de 25 (OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina* 2011;71:336-42.
46. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L. Variaciones estacionales de 25- hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. *MEDICINA* 2003; 63: 215-20.
47. Brito, H. Cori, M. Olivares, M. F. Mujica, G. Cediel, and D. L. de Romaña, "Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude," *Food and Nutrition Bulletin*, 2013;34(1):52-64.
48. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260:245-54.
49. Jackson JL, Judd SE, Panwar B, Howard VJ, Wadley VG, Jenny NS. Associations of 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in black and white community-dwelling adults *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 5 (2016) 21-25.
50. Paknahad Z; Vasmehjani AA; Maracy MR. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels With Markers of Metabolic Syndrome in Adult Women in Ramsar, Iran *Womens Health Bull*. 2014; 1(1): e20124.
51. Gaddipati VC, Bailey BA, Kuriacose R, Copeland RJ, Manning T, Peiris AN. The relationship of vitamin D status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12 (January (1)):58-61.
52. Ford ES, Zhao G, Li C, Pearson WS. Serum concentrations of vitamin D and parathyroid hormone and prevalent metabolic syndrome among adults in the United States. *J. Diabetes* 1 2009;296-303.
53. Diaz GM, Gonzalez L, Ramos-Trautmann G, Perez CM, Palacios C. Vitamin D status is associated with metabolic syndrome in a clinic-based sample of hispanic adults. *Metab Syndr Relat Disord* 2016 Jun 1; 14(5): 259-64.
54. Maki KC, Fulgoni III VL, Keast DR, et al. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in US Adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. *Metab Syndr Relat Disord* 2012;10:363-72.
55. Vitezova A, Zillikens MC, Van Herpt TW, Sijbrands EJ, Hofman A, Uitterlinden AG et al. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly: the Rotterdam Study. *Eur. J. Endocrinol* 2015; 172:327-35.
56. Kaseb F, Haghighiyfard K, Salami MS, Ghadiri-Anari A. Relationship Between Vitamin D Deficiency and Markers of Metabolic Syndrome Among Overweight and Obese Adults. *Acta Med Iran*. 2017 Jun;55(6):399-403.
57. Reis J, Von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, Parathyroid Hormone Levels, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Older Adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549-55.
58. Hjelmsaeth J, Hofsø D, Aasheim ET, Jenssen T, Moan J, Hager H, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 7.



59. Chacko SA., Song Y., Manson JE., Van Horn L., Eaton C., Martin LW, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:209–217.
60. Wieder-Huszla S, Jurczak A, Szkup M, Barczak K, Dołęgowska B, Schneider-Matyka D et al. Relationships between Vitamin D<sub>3</sub> and Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(2):175.
61. Aristimuño AM, Mabel Ofelia Straccia MO, Valeria Lorena Arias VL, Fernando Daniel Ventimiglia FD. Evaluación de los niveles de lípidos y del estado de insulinoresistencia en pre- y postmenopáusicas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2016;50(3):445-52.
62. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, Healy JC, DeLuca HF. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2068.

**Gráfico I. Niveles de vitamina D según la estación en mujeres premenopáusicas (n=82) y posmenopáusicas (n=72).**



inv: invierno; ver: verano. Mujeres menores a 50 años inv (n=39), ver (n=43);  
mujeres mayores a 50 años inv (n=31), ver (n=41).

**Tabla 1. Distribución de las 154 pacientes en estudio según los niveles de vitamina D y la estación.**

Vitamina D (ng/ml)	≤ 20	21-29	≥ 30
<b>Invierno</b> n(%)	29(41%)	35(50%)	6(9%)
<b>Verano</b> n(%)	5(6%)	32(38%)	47(56%)

n: número de pacientes; (%): porcentaje de pacientes

**Tabla 2. Características analíticas de la población en estudio durante el periodo de verano (n=84).**

	Mujeres <50años (n= 43)	Mujeres >50años (n= 41)	P
Edad	37±8	57 ± 6	
Glucosa (mg/dl)	93±9	97 ± 10	<0,048*
Insulina uU/ml	7,7 (5,6-15,0)	8,6 (6,2-16,0)	0,613†
CT (mg/dl)	182±30	207±32	<0,0005*
HDLcol (mg/dl)	61±13	61±13	0,982*
TG (mg/dl)	107±53	125±53	0,136*
Calcio (mg/dl)	9,5±0,4	9,7±0,5	<0,018*
Fósforo (mg/dl)	3,5±0,6	3,8±0,6	<0,012*
Vitamina D (ng/ml)	32±11	34±11	0,461*
PTH (pg/ml)	39±22	44±19	0,258*

Valores expresados como media±sd o mediana (percentil 25th-75th).CT: colesterol. HDLcol: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos. PTH: paratohormona,\*Estadístico T de Student.†Estadístico U de Wilcoxon-U-Mann-Whitney. Significativo p<0,05

**Tabla 3. Características analíticas de la población en estudio durante el periodo de invierno (n=70)**

	<b>Mujeres &lt;50 años (n=39)</b>	<b>Mujeres &gt;50 años (n=31)</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	37±8	61±10	
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	93±10	99±16	0,063*
<b>Insulina Uu/ml</b>	9,2 (6,1-14,9)	7,2 (5,6-13,4)	0,293†
<b>CT (mg/dl)</b>	188±39	213±34	<0,008*
<b>HDLcol (mg/dl)</b>	62±13	70±27	0,102*
<b>TG (mg/dl)</b>	117±55	135±82	0,292*
<b>Calcio (mg/dl)</b>	9,4±0,4	9,7±0,5	<0,005*
<b>Fósforo (mg/dl)</b>	3,7±0,6	3,8±0,4	0,451*
<b>Vitamina D (ng/ml)</b>	22±5	23±9	0,612*
<b>PTH (pg/ml)</b>	42±18	53±24	<0,033*

Valores expresados como media±sd o mediana (percentil 25th-75th).CT: colesterol. HDLcol: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos. PTH: paratohormona,\*Estadístico T de Student.†Estadístico U de Wilcoxon-U-Mann-Whitney. Significativo p<0,05

**Tabla 4. Índices de IR e índices aterogénicos en el periodo de verano (n=84).**

<b>Índice</b>	<b>Mujeres &lt;50 años (n=43)</b>	<b>Mujeres &gt;50 años (n=41)</b>	<b>P</b>
<b>HOMA</b>	1,90 (1,18-3,47)	1,99 (1,32-4,00)	0,482†
<b>Relación TG/HDLcol</b>	1,62 (1,16-2,13)	1,90 (1,26-2,77)	0,156†
<b>Relación CT/HDLcol</b>	3,1±0,8	3,5±0,8	<0,026*
<b>CT no-HDL</b>	121±28	146±32	<0,0004*

Valores expresados como media±sd o mediana (percentil 25th-75th). CT: colesterol total; TG: triglicéridos; HDLcol: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; PTH: paratohormona,\*Estadístico T de Student.†Estadístico U de Wilcoxon-U-Mann-Whitney. Significativo p<0,05.

Tabla 5. Índices de IR e índices aterogénicos en el período de invierno (n=70).

Índice	Mujeres <50 años (n=39)	Mujeres >50 años (n=31)	P
HOMA	2,13 1,41-3,55	1,69 1,30-3,27	0,464†
Relación TG/HDLcol	1,98 (0,99-2,55)	1,55 (1,01-3,36)	0,755†
Relación CT/HDLcol	3,1 ± 0,8	3,5 ± 1,2	0,386*
CT no-HDL	126 ± 35	142 ± 31	0,053*

Valores expresados como media±sd o mediana (percentil 25th-75th). CT: colesterol total; TG: triglicéridos; HDLcol: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; PTH: paratohormona, \*Estadístico T de Student. †Estadístico U de Wilcoxon-U-Mann-Whitney. Significativo p<0,05.