



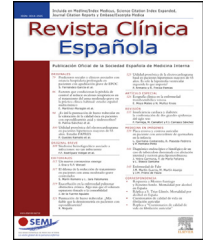
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



EDITORIAL

¿Es una quimera corregir la deficiencia de vitamina D en la población sana española?



Is it an illusion to correct vitamin D deficiency in the healthy Spanish population?

En los últimos años hemos presenciado un interés exponencial por la vitamina D, no solo por su papel en la homeostasis del metabolismo mineral y óseo a través de sus acciones a nivel renal e intestinal, sino también porque es una hormona con múltiples efectos pleiotrópicos y funciones sistémicas extraesqueléticas en el sistema cardiovascular, en la inmunomodulación innata o adquirida y en la regulación del crecimiento celular, entre otras.

En los últimos dos años, su relación con la infección por SARS-CoV-2 también ha influido en este interés. Pero, sobre todo, hay que destacar el impacto socio-sanitario que supone la elevada prevalencia de hipovitaminosis D descrita en la población general^{1,2}. A pesar de que existe consenso al momento de considerar que la medición de los niveles de 25(OH)D refleja el estatus corporal de vitamina D, no se ha establecido cuál es el mejor biomarcador que refleje la suficiencia de esta vitamina y su función, ni tampoco cuál es la técnica más precisa para su adecuada cuantificación. Además, la definición de concentraciones óptimas de 25(OH)D sigue siendo un tema controvertido³.

Así, el Instituto de Medicina de Estados Unidos propone valores para la población general sana por encima de 20 ng/mL⁴, mientras que la Fundación Internacional de Osteoporosis lo define para pacientes por encima de 30 ng/mL⁵. Según estas definiciones, se ha descrito que el 88% de la población tiene concentraciones de 25(OH)D menores de 30 ng/mL, y un 37% valores inferiores a 20 ng/mL². En España, esta situación es muy similar, alcanzando cifras alarmantes del 80-100% en individuos mayores de 65 años, tomando como umbral un valor inferior a 20 ng/mL; en población por debajo de esta edad, el déficit se sitúa en un 40%⁶.

Sin embargo, hay que destacar que los estudios empleados para determinar los puntos de corte de 20 y 30 ng/mL median niveles de 25(OH)D por competición proteica y/o radioinmunoensayo, cuya precisión y exactitud eran varia-

bles entonces, lo que constituye una limitación importante y una definición ensayo-dependiente⁷.

Debido a su naturaleza hidrofóbica, los metabolitos de la vitamina D, especialmente la 25(OH)D, se unen a proteínas transportadoras. La principal es la proteína de unión a la vitamina D, ligando aproximadamente el 90% de su concentración circulante. La albúmina, debido a su alta concentración en sangre, aunque con menor afinidad, se une al 10% restante. Una pequeña fracción, que representa menos del 0,1% del total, circula en forma libre, no ligada.

La cuantificación de dicha fracción libre no constituye una práctica clínica habitual, aunque se ha sugerido su medición en lugar de la 25(OH)D total, especialmente en circunstancias en las que los niveles y/o afinidades de las proteínas de unión se alteran fisiológicamente (embarazo), patológicamente (enfermedad hepática, síndrome nefrótico, enfermedades agudas) o por mutaciones genéticas de la proteína transportadora de vitamina D⁸. Estas posibles interferencias en la medición de la concentración total y las diferencias raciales pueden estar influyendo en la sobreestimación de la hipovitaminosis D poblacional. Además el metabolito no ligado es el que atraviesa las membranas celulares y ejerce las acciones biológicas.

La medición de la 25(OH)D libre es un tema reciente a pesar de que es habitual entre otras hormonas circulantes determinar la fracción libre, debido a la ausencia de un procedimiento de medición directa hasta ahora. Con el inmunoensayo directo ya disponible, la cantidad de estudios está creciendo y también sus posibles aplicaciones clínicas^{8,9}.

El estudio de Fernández-Vicente et al.¹⁰ evalúa el estatus de vitamina D a través del análisis de 25(OH)D total y de 25(OH)D libre en una serie de 206 adultos sanos, procedentes de Burgos y Valencia, en dos etapas (marzo-abril, período de mínima síntesis de vitamina D, y octubre-noviembre, meses de máxima síntesis tras el verano). Las concentra-

ciones medias de 25(OH)D totales fueron en verano (24,77 ng/mL) y en invierno (20 ng/mL), siendo más bajas en Burgos. El 25% de la cohorte presentaba suficiencia de vitamina D, confirmándose la elevada prevalencia de hipovitaminosis D descrita en nuestro país.

Estos resultados subóptimos en jóvenes, incluso en los procedentes de una región con un clima soleado todo el año, orientan, como especulan los autores, a que los umbrales de definición de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D en población sana no sean los idóneos. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica se deberán reconsiderar en un futuro a medida que estén disponibles datos adicionales de estandarización de 25(OH)D y otros ensayos aleatorios en curso.

Lo novedoso del trabajo es la cuantificación simultánea de 25(OH)D libre y la influencia de la estacionalidad, el clima y la latitud en ambos niveles de vitamina D, confirmando concentraciones más reducidas de 25(OH)D libre en el período invernal en Burgos¹⁰. Aún son necesarios estudios adicionales que avalen a la fracción libre como biomarcador más fiable del estatus real de la vitamina D y la estandarización de la normalidad antes de una implementación generalizada^{8,9}.

Bibliografía

1. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:1498–513.
2. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23–45.
3. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(S1):7–14.
4. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. 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;96:53–8.
5. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151–4.
6. González-Molero I, Morcillo S, Valdes S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:321–8.
7. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6 Supl 1:S5–10.
8. Quesada Gómez M, Heureux N. Vitamina D libre: una determinación en aumento. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2019;11:30–4.
9. Heureux N. Vitamin D testing-where are we and what is on the horizon? *Adv Clin Chem.* 2017;78:59–101.
10. Fernández-Vicente M, Miján-de-la-Torre A, Vella-Ramírez JC, Martí-Bonmatí E, Benito-Ibáñez VV, Martínez-de-Arriba R. Variables influyentes en los niveles de 25(OH)D total y libre en población sana. *Rev Clin Esp.* 2022;222:313–20.

S. Azriel

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España
 Correo electrónico: sharona.azriel@gmail.com