

# Vitamina D, magnesio y parámetros seleccionados de laboratorio en hombres uruguayos

Vitamin D, magnesium, and selected laboratory parameters in Uruguayan men

Vitamina D, magnésio e parâmetros selecionados de laboratório em homens uruguaios

Beatriz Mendoza<sup>1</sup>, Jimena Cabrera<sup>1</sup>, Gabriela Mintegui<sup>1</sup>, Álvaro L. Ronco<sup>2,3</sup>, Diana Wiluzanski<sup>1</sup>

## Resumen

**Introducción:** los niveles de vitamina D (VD) plasmática se han investigado sobre todo en mujeres, no obstante también son relevantes en hombres, y no sólo en relación al estado de salud ósea. Un estudio previo realizado hace dos décadas en una pequeña muestra de hombres y mujeres uruguayos reveló serias deficiencias de VD. Por otra parte, el magnesio posee importantes efectos no solo relacionados a los niveles de VD, también afecta el hueso directa e indirectamente.

**Objetivos:** analizar posibles interrelaciones entre valores de VD plasmática, testosterona plasmática, densitometría ósea, y otros parámetros en una población de jóvenes varones uruguayos.

**Métodos:** durante julio-agosto de 2015, cien hombres uruguayos afiliados al sistema prepago de salud fueron invitados a participar en nuestra Unidad de Metabolismo Fosfocálcico, para ser estudiados con técnicas de antropometría, laboratorio y densitométricas. Los datos colectados fueron analizados estadísticamente.

**Resultados:** los hombres estudiados mostraron bajos niveles de VD plasmática (96% insuficientes-deficientes), que no mostraron correlaciones significativas con ninguno de los parámetros estudiados. El magnesio plasmático se correlacionó significativa e inversamente con los z-scores densitométricos, lo que fue más intenso en hombres con sobrepeso y con VD  $\geq 15$  ng/ml.

**Conclusiones:** a pesar de lo pequeño de la muestra, los resultados confirman la presencia de bajos niveles de VD en hombres aparentemente saludables. Los hallazgos dan razones para pensar en posibles recomendaciones para mejorar el espectro preventivo enfocado en osteoporosis y cáncer colorrectal.

**Palabras clave:** Densitometría  
Hormona paratiroidea  
Vitamina D  
Testosterona  
Densidad ósea  
Magnesio  
Hombres

**Key words:** Densitometry  
Parathyroid hormone  
Vitamin D  
Testosterone  
Bone density  
Magnesium  
Men

1. Unidad de Metabolismo Fosfocálcico, Depto. de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, UdelAR. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Av. Italia s/n esq. Las Heras, Montevideo 11600, Uruguay.

2. Unidad de Oncología y Radioterapia, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Bulevar Artigas 1590, Montevideo 11600, Uruguay.

3. Facultad de Medicina CLAEH, Prado y Salt Lake, Punta del Este 20100, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Beatriz Mendoza. Correo electrónico: bmendoza61@gmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina

Recibido: 5/4/2021

Aprobado: 22/9/2021

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

## Introducción

En las últimas décadas se ha demostrado la importancia de unos niveles adecuados de vitamina D (VD), tanto para una óptima salud ósea como para la prevención de enfermedades crónicas y diferentes tipos de cáncer<sup>(1-3)</sup>. Un punto importante se asocia con las condiciones geográficas. Uruguay, ubicado dentro de una zona templada de América del Sur (entre 30°-35° de latitud sur), experimenta fuertes diferencias de radiación ultravioleta en comparación con el invierno y el verano. La relevancia de estos y otros ítems relacionados con la disponibilidad de VD ha sido enfatizada en una revisión reciente<sup>(4)</sup>.

La literatura especializada ha mostrado un énfasis en la VD en mujeres más que en hombres<sup>(5,6)</sup>. Desde 2001 hemos reportado niveles séricos inadecuados principalmente en mujeres uruguayas, a pesar de la época de la recolección<sup>(7-9)</sup>, generalmente enfocándonos en su potencial papel en la osteoporosis. Otros autores comunicaron hallazgos similares en habitantes locales<sup>(10,11)</sup>. Este último artículo<sup>(11)</sup> analizó una muestra que incluía a ambos sexos en conjunto, enfatizando los hallazgos globales y no mostrando características particulares para cada uno de ellos. Se ha sugerido un papel potencial de la VD en la producción de hormonas reproductivas masculinas<sup>(12)</sup>, pero un estudio reciente entre hombres jóvenes y sanos no logró encontrar una asociación entre la VD y los niveles de andrógenos<sup>(13)</sup>. Más recientemente, investigadores chinos que utilizaron la metodología de aleatorización mendeliana informaron que los niveles de VD genéticamente reducidos se asociaron con una testosterona total más baja<sup>(14)</sup>. Algunos expertos reconocen que la evidencia de los ensayos controlados reveló resultados contradictorios<sup>(15)</sup>.

El magnesio (Mg), segundo catión intracelular más abundante, juega un papel crítico en la síntesis y el metabolismo de la hormona paratiroidea y la VD. Aproximadamente el 60% del Mg total se almacena en el hueso, un tercio del Mg esquelético reside en el hueso cortical o en la superficie de hidroxapatita o en la capa de hidratación alrededor del cristal. Las ingestas más altas de Mg en la dieta se asociaron positivamente con una mayor densidad mineral ósea (DMO) en hombres y mujeres de 39 a 72 años, sin embargo, otros estudios no pudieron encontrar estos resultados<sup>(16)</sup>.

Teniendo en cuenta que los niveles de VD en hombres, junto con otros parámetros de laboratorio o densitométricos relacionados, no se han informado con frecuencia, realizamos un estudio descriptivo en hombres jóvenes de mediana edad para explorar posibles interrelaciones entre VD y parámetros seleccionados relacionados con la salud ósea, como testosterona, parathormona, antropometría, minerales relevantes (calcio, fósforo, Mg), marcadores de resorción ósea y hallazgos

**Tabla 1.** Características generales de la población masculina analizada (n=100).

Variables	Media ± DS	Rango
Edad (años)	32,8 ± 0,8	18 – 50
Peso (kilogramos)	84,7 ± 1,5	50 – 129
Estatura (metros)	1,77 ± 0,01	1,64 – 1,96
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,0 ± 0,4	17,7 – 40,4
Cintura (centímetros)	94,8 ± 1,2	71,0 – 125,0

IMC: índice de masa corporal; DS: desvío estándar.

de densitometría. A pesar de ciertas limitaciones logísticas, consideramos la investigación digna de realizar y esperamos lograr un nuevo conocimiento del subconjunto de población citado.

## Material y método

Se realizó un estudio transversal en 100 hombres caucásicos sanos de entre 18 y 50 años. Los sujetos pertenecían al subsistema asistencial prepago, debido a las dificultades existentes para encontrar personas en el subsistema hospitalario público que cumplieran con los criterios de inclusión. Éstos fueron: ausencia de endocrinopatías y/o patología disabsortiva, afectación hepática, reumática o insuficiencia renal, ingesta de fármacos que afecten los niveles de vitamina D como glucocorticoides, anticonvulsivantes, rifampicina, calcio o colecalciferol.

Fue un estudio no probabilístico, basado en una muestra de conveniencia. Cada muestra de sangre se tomó en condiciones basales, luego de 8 horas de ayuno, y las muestras se dejaron analizar: 25 (OH) D, calcio total, fósforo, Mg, parathormona intacta (PTH),  $\beta$ -crosslaps, testosterona libre (FT), testosterona total (TT) y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Se empleó el sistema Roche / Hitachi Cobas C para todas las mediciones plasmáticas. La determinación cuantitativa de VD total se realizó con electroquimioluminiscencia, utilizando como proteína de captura una proteína de unión a VD, que se une a la 25(OH) D3 y la 25(OH) D2. La muestra plasmática se recogió en un tubo que tenía etilendiaminotetraacetato (EDTA). Las variaciones intra e interensayos fueron de 2,2% y 3,4%, respectivamente, para una concentración superior a 15 ng/ml.

Para evaluar los resultados de la medición de VD se tuvieron en cuenta los valores propuestos en las guías de la American Endocrine Society<sup>(17)</sup>. El intervalo de referencia establece tres rangos: deficiencia ( $\leq 20$  ng/ml); insuficiencia (21-29 ng/ml); y deseable ( $\geq 30$  ng/ml). La medición del calcio total utilizó el método con o-cresolftalein complexon y se midió fotométricamente. El intervalo de referencia para adultos de entre 18 y

**Tabla 2.** Hallazgos derivados de análisis de laboratorio (mediciones en plasma) y densitometrías óseas.

Variables	Media $\pm$ SE	Rango	Límites de normalidad	Dentro de normalidad	Valores no deseables
Vitamina D	12,6 $\pm$ 0,8	2 – 45	$\geq$ 30 ng/ml	4 (4,0%)	95 (96,0%)
Calcio	9,8 $\pm$ 0,1	5,8 – 10,6	8,6–10,3 mg/dl	87 (87,9%)	12 (12,1%)
Fósforo	3,4 $\pm$ 0,1	1,7 – 4,9	2,5–4,5 ng/ml	95 (95,0%)	5 (5,0%)
Magnesio	2,05 $\pm$ 0,02	1,1 – 2,5	1,6–2,6 mg/dl	96 (96,0%)	4 (4,0%)
Parathormona	39,1 $\pm$ 1,3	16,4 – 98,8	15–65 pg/ml	94 (96,9%)	3 (3,1%)
$\beta$ -crosslaps	519,6 $\pm$ 23,1	161,6 – 1405	$\leq$ 584 pg/ml	70 (70,7%)	29 (29,3%)
Testosterona total	4,6 $\pm$ 0,1	1,85 – 8,15	1,88–8,82 ng/ml	97 (99,0%)	1 (1,0%)
Testosterona libre	0,32 $\pm$ 0,10	0,13 – 0,53	0,198–0,629 nmol/l	92 (93,9%)	6 (6,1%)
Testosterona biod.	7,5 $\pm$ 0,2	3,1 – 12,3	4,36–14,3 nmol/l	93 (94,9%)	5 (5,1%)
ZS L1-L4 columna	-0,14 $\pm$ 0,14	-2,80 – 3,80	$\geq$ -2,1	84 (94,4%)	5 (5,6%)
ZS cuello femoral	0,19 $\pm$ 0,12	-1,90 – 3,10	$\geq$ -2,1	89 (100%)	0 (0,0%)
ZS cadera total	0,15 $\pm$ 0,11	-1,90 – 2,50	$\geq$ -2,1	89 (100%)	0 (0,0%)

ZS: z-score; Biod.: biodisponible

**Tabla 3.** Coeficientes de correlación de Spearman para variables de interés.

	VD	Edad	IMC	Calcio	Fósforo	Magnesio	PTH
VD	--						
Edad	0,12	--					
IMC	-0,06	0,27*	--				
Calcio	-0,00	0,13	-0,16	--			
Fósforo	0,12	-0,11	0,10	0,27*	--		
Magnesio	-0,07	0,21	0,02	0,40*	0,18	--	
PTH	-0,05	0,10	0,12	-0,23*	-0,08	0,01	--
$\beta$ -crosslaps	-0,04	-0,43*	-0,32*	-0,31*	0,05	-0,22*	0,20
Testosterona total	0,13	-0,40*	-0,49*	0,07	0,17	-0,19	0,05
Testosterona libre	0,02	-0,37*	-0,27*	-0,06	-0,03	-0,23*	0,13
Testosterona biodisp.	0,02	-0,38*	-0,27*	-0,06	-0,02	-0,23*	0,14
Z-Score L1-L4	0,21	0,01	-0,11	-0,10	-0,12	-0,29*	-0,08
Z-Score Cuello Fem.	0,15	-0,16	0,01	-0,23*	-0,05	-0,33*	-0,14
Z-Score Cadera	0,17	-0,16*	0,04	-0,27*	-0,09	-0,30*	-0,10

VD: vitamina D; IMC: índice de masa corporal; PTH: parathormona; biodisp.: biodisponible; cuello fem.: cuello femoral.

60 años varió entre 8,6 y 10,3 mg/dl. Para la medición del fósforo se utilizó un método basado en la reacción del fosfato con molibdato de amonio, se mide fotométricamente y su intervalo de referencia para adultos se establece en 2,5–4,5 ng/ml. El Mg se midió mediante espectrofotometría de absorción atómica y el intervalo de referencia para la edad adulta fue de 1,6 a 2,6 mg/dl. Los  $\beta$ -crosslaps se midieron mediante ensayo electroquimioluminiscente (ECLA), cuyo valor normal para hombres de 30 a 50 años es de 0,3 ng/ml  $\pm$  0,142 ng/ml (desviación estándar). La determinación cuantitativa de PTH se realizó mediante ECLA: mide la PTH

intacta mediante la reacción del anticuerpo monoclonal biotinilado con el fragmento N-terminal [1–37], y el anticuerpo monoclonal marcado con quelato de rutenio con el fragmento C-terminal [38–84]. El intervalo de referencia se estableció entre 15–65 pg/ml. La estimación de TT fue realizada por la CEPAL. La muestra se extrajo a un tubo con heparina de litio y EDTA. El intervalo de medición es 0,025–15,0 ng/ml. El rango de referencia para los hombres adultos es de 1,88 a 8,82 ng/ml (percentiles 5–95). La SHBG se mide por ECLA, y los valores de referencia para hombres de 20 a 49 años están entre 18,3 y 54,1 nmol/l (percentiles 5–95).

**Tabla 4.** Coeficientes de correlación para el magnesio plasmático y z-scores densitométricos, estratificados por el IMC y los niveles de vitamina D.

	<i>z-score</i> <i>Columna</i> <i>L1-L4</i>	<i>z-score</i> <i>Cuello</i> <i>femoral</i>	<i>z-score</i> <i>Cadera</i>
Muestra total	-0,29*	-0,33*	-0,30*
IMC ≤ 24,99	-0,10	-0,36	-0,33
IMC 25–29,99	-0,56*	-0,40*	-0,43*
IMC ≥ 30	-0,39	-0,14	-0,36
VD ≤ 8	0,13	-0,11	-0,03
VD 9–14	-0,33	-0,34	-0,36
VD ≥ 15	-0,55*	-0,50*	-0,49*

IMC: índice de masa corporal (expresado en kg/m<sup>2</sup>); VD: vitamina D (expresada en ng/ml).

Para evitar los cambios estacionales en la disponibilidad de luz solar, todas las muestras de sangre se recolectaron durante 30 días, desde mediados de julio hasta mediados de agosto de 2015. La DMO se midió mediante absorciometría con rayos X de doble energía (DXA), utilizando un dispositivo Lunar Prodigy Advance Fan-Beam de General Electric. Las mediciones fueron realizadas por el mismo operador y en el mismo centro médico. La DMO se evaluó en tres áreas anatómicas: columna lumbar (L1-L4), cuello femoral, y cadera total. Dado que la población analizada estuvo constituida por hombres menores de 50 años, se tomó como referencia el Z-score. Una puntuación Z se consideró como una DMO baja cuando era igual o inferior a -2,0.

Nuestro cuestionario incluyó datos sobre la edad actual; fecha de nacimiento; antropometría: peso, altura, cintura; antecedentes familiares de osteoporosis y fracturas; un historial personal de fracturas y patologías, indicando cuál/es. El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la fórmula habitual: peso (en kg) / altura (en m<sup>2</sup>). La mayoría de las variables del cuestionario eran originalmente continuas y, cuando fue necesario, se categorizaron con fines de análisis. Las variables de interés seleccionadas se presentaron como valores medios ± desviación estándar (DE) para hacer comparaciones. Todos los cálculos se realizaron con el software STATA (versión 10, Stata Corp LP, College Station, TX, 2007). Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

La tabla 1 describe las características generales de los sujetos estudiados. Se trataba de un subconjunto de jóvenes y de adultos de mediana edad (edad media 32,8 años, rango 18-50), en su mayoría con sobrepeso (IMC

medio 27,0), que también se expresó mediante la medición de la cintura (valor medio 94,8 cm).

La tabla 2 describe toda la serie de análisis realizados en la muestra. Una vista general de la tabla indica que una gran proporción de hombres se encuentra dentro de los rangos normales, más del 93,9% de los valores normales. Sin embargo hay tres excepciones: VD con solo 4%,  $\beta$ -crosslaps con 70,7% y calcio con 87,9%. Estos valores no deseables muestran un subconjunto de la población que al mismo tiempo compartía insuficiente VD en suero, estaba experimentando desmineralización ósea y el calcio en suero había comenzado a disminuir por debajo de los límites adecuados.

La tabla 3 muestra los coeficientes de correlación de Pearson para las principales variables de interés. En primer lugar, la VD no se correlacionó significativamente con ninguna otra variable. En segundo lugar, la edad mostró una correlación positiva significativa con el IMC, pero se correlacionó negativamente con  $\beta$ -crosslaps y con todas las formas de testosterona. En tercer lugar, el IMC se correlacionó de manera significativa y negativa con el calcio, los  $\beta$ -crosslaps y todas las formas de testosterona. En cuarto lugar, el calcio mostró correlaciones positivas con fósforo, Mg y TT, mientras que tuvo correlaciones negativas con todas los Z-scores densitométricos. Finalmente, el Mg mostró correlaciones negativas significativas con los Z-scores densitométricos, más fuertes que el calcio. Los coeficientes de correlación entre la testosterona sérica y los Z-scores densitométricos variaron entre 0,07 y .18, y ninguno fue 0, estadísticamente significativo (resultados no mostrados).

En último término, la tabla 4 muestra los coeficientes de correlación para el Mg sérico y los Z-scores densitométricos, estratificados por los niveles de IMC y VD. La correlación global, significativamente inversa, que se muestra entre el Mg y los Z-scores, mantiene su importancia y aumenta su magnitud solo en los estratos de sujetos con sobrepeso y aquellos con niveles de VD  $\geq 15$  ng/ml.

## Discusión

En nuestra muestra de varones uruguayos detectamos una gran proporción de valores de VD por debajo de los límites deseables. Los datos no han mostrado ninguna correlación significativa entre la VD sérica y las variables exploradas. El tamaño de la muestra y el momento de la extracción de sangre -mediados de invierno, lo que probablemente esté ligado a los bajos valores de VD encontrados- limitan las posibles conclusiones. La misma consideración podría aplicarse a la latitud de Montevideo (34° 50' Sur). Puede hacerse una comparación simple con valores medios de 37,7 ng/dl obtenidos entre los jóvenes de la ciudad brasileña de Sao Paulo

-en una latitud de 23° 34' Sur-, aunque sólo la mitad de las muestras fueron recolectadas durante invierno-primavera<sup>(18)</sup>. Es útil reconocer una vez más el valor de la ubicación geográfica. De hecho, incluso el subconjunto de trabajadores del interior del país de esos sujetos jóvenes<sup>(19)</sup> o sujetos mayores<sup>(20)</sup>, todos ellos dentro de la misma población base, mostraron valores medios de VD más altos que los hombres jóvenes uruguayos. Las correlaciones más altas y positivas (entre  $r = 0,015$  y  $r = 0,021$ ) encontradas con Z-scores densitométricos, aunque no son significativas, sugieren una relación plausible, y se necesitaría analizar una muestra más grande para confirmar esta suposición. Además, dado que obtuvimos todos los parámetros durante un período corto, no podemos descartar la posibilidad de que durante otras temporadas (por ejemplo inmediatamente después del verano), los valores de VD puedan experimentar cambios en sus interrelaciones con los parámetros estudiados.

En cuanto a los valores de VD y testosterona, no se encontró asociación significativa. Un estudio entre hombres jóvenes y sanos daneses ya no había logrado encontrar una asociación entre la VD y los niveles de andrógenos<sup>(13)</sup>. Nuestro estudio tiene similitudes con el de Lerchbaum y colaboradores<sup>(15)</sup>, también realizado en una pequeña muestra. Aunque este último fue muy estricto con las condiciones de elegibilidad y se trató de un estudio de intervención, las variaciones de VD tampoco se reflejaron en TT ni en FT. En este sentido, los resultados de los estudios son contradictorios. Comunicaciones previas sugirieron un papel potencial de la VD en la producción de hormonas reproductivas masculinas<sup>(12,21,22)</sup>, y se encontró un aumento significativo de los niveles de andrógenos después de la suplementación con VD en hombres obesos sometidos a reducción de peso<sup>(23)</sup>. Sin embargo, otros estudios no encontraron un efecto de VD significativo en TT<sup>(24,25)</sup>. En atletas se ha visto que la concentración de TT no refleja el status de VD: no se encontraron correlaciones ni con la fuerza, la resistencia así como tampoco con la composición corporal<sup>(26)</sup>.

Nuestro estudio también encontró que la edad y el IMC estaban significativamente correlacionados ( $r = 0,274$ ,  $p < 0,05$ ): cuanto mayor era la edad y el IMC, menores eran sus valores de testosterona y también sus valores de  $\beta$ -crosslaps. Es plausible que cuando los hombres envejecen y, al mismo tiempo, aumentan su IMC, su testosterona disminuya. Pero lo que observamos también fue que al tener correlaciones negativas entre  $\beta$ -crosslaps y edad e IMC, los hombres parecían perder menos calcio. Por lo tanto, al no tener asociación entre VD y  $\beta$ -crosslaps, la correlación negativa encontrada para el Z-score del cuello femoral y la cadera no puede explicarse fácilmente solo por la edad. Además,

habríamos esperado encontrar una correlación inversa más fuerte con el VD y el IMC, como se observó en estudios recientes<sup>(27)</sup>, sin embargo, nuestro análisis mostró una  $r = -0,059$  no significativa. No podemos descartar que una muestra más grande proporcione relevancia a este hallazgo.

Es interesante destacar que en un estudio reciente se vio que las ingestas de Mg y sodio se asociaron significativamente y positivamente con la DMO de cuello femoral en mujeres adolescentes, aunque no en varones<sup>(28)</sup>. Por el contrario, en adultos de uno y otro sexo, de edades 39-72 años, elevadas ingestas de Mg dietario se asociaron positivamente con una DMO mayor<sup>(29)</sup>. La investigación más reciente señala que una suplementación de VD comparada contra placebo por 2 años en adultos saludables de población general y no seleccionados por una insuficiencia de VD, no mejoró la DMO o la estructura ósea<sup>(30)</sup>. Los efectos no variaron por sexo, raza, IMC o niveles de VD. Estas inconsistencias no hacen otra cosa que reflejar la complejidad y variabilidad humana en cuanto a las interrelaciones de los elementos analizados en el presente trabajo.

En cuanto a los niveles de PTH, encontramos correlaciones positivas no significativas con el IMC ( $r = 0,117$ ) y con la cintura ( $r = 0,158$ , datos no mostrados). Además, la VD mostró una correlación leve, negativa no significativa con el IMC ( $r = -0,059$ ), como se citó más arriba. Estos resultados tienen similitudes con los de Raposo y colaboradores<sup>(31)</sup>, quienes exploraron las relaciones de VD y PTH con el síndrome metabólico. Nuestros resultados fueron comparables con los de ellos. Nuestro estudio sugiere que los resultados podrían mejorarse con un tamaño de muestra más grande. Además, en la tabla 4 se informa una correlación negativa significativa entre la PTH y el calcio sérico ( $r = -0,226$ ,  $p < 0,05$ ). Curiosamente, la correlación difiere según las categorías de IMC: entre los sujetos de peso normal, fue más fuerte y significativa ( $r = -0,380$ ,  $p < 0,05$ ) que en los hombres obesos con sobrepeso ( $r = -0,07$ , NS) (resultados no mostrados).

Inesperadamente, el Mg sérico mostró correlaciones negativas, casi siempre significativas, con los niveles de testosterona, los  $\beta$ -crosslaps y los Z-scores densitométricos. Sus coeficientes de correlación más fuertes se encontraron en el estrato con sobrepeso y entre los niveles de VD de 15 ng/ml y más. Se ha reconocido que los niveles bajos de Mg son un factor de riesgo de osteoporosis y también se asocian con niveles reducidos de PTH y VD<sup>(16)</sup>. Se ha encontrado también que el riesgo más bajo de mortalidad por todas las causas lo poseen pacientes con concentraciones suficientes de VD y con una ingesta elevada de Mg, comparados con aquellos deficientes en VD y con ingesta baja de Mg<sup>(32)</sup>.

Estudios recientes indican que las enzimas que

sintetizan y metabolizan la VD dependen del Mg: el tratamiento con Mg aumentó la concentración de VD cuando las concentraciones iniciales estaban cercanas a 30 ng/ml, pero la disminuyó cuando la línea base fue más alta. El estado óptimo de Mg puede ser importante para a su vez optimizar el estado de VD<sup>(33)</sup>. Sin embargo, dado que el Mg es un antagonista del calcio, sus altas concentraciones pueden alterar la relación calcio/Mg, lo que conduce a funciones celulares desreguladas. Debe tenerse en cuenta que el Mg, como un componente principal del hueso, promueve el crecimiento y la regeneración ósea. No obstante, puede inhibir químicamente la cristalización del fosfato cálcico amorfo en hidroxiapatita: desde una cierta perspectiva, el Mg juega un papel dual en la biomineralización ósea<sup>(34)</sup>.

En este sentido, un estudio de hace pocos años<sup>(35)</sup> remarcó que las mujeres posmenopáusicas en el quintil más alto de ingesta de Mg tenían mayor incidencia de fractura de muñeca. Teniendo en cuenta los niveles séricos de Mg encontrados en nuestro estudio, el 96% de los hombres los tenían dentro del rango normal, lo que dificulta cualquier interpretación de nuestros hallazgos. Las interrelaciones complejas no se pueden interpretar directamente, sin embargo, una investigación reciente presentó, como un intento, lo que llamaron sujetos “obesos metabólicamente saludables/no saludables”, que incluían PTH sérica, Mg, VD y otros parámetros, para hacer la distinción<sup>(36)</sup>.

Reconocemos algunas limitaciones y debilidades en nuestro estudio en cuanto al tamaño de la muestra y el número restringido de datos incluidos en el cuestionario sobre la historia clínica individual. Teniendo en cuenta las posibles interacciones entre la VD sérica y la ausencia/presencia de determinadas patologías crónicas comunes (por ejemplo síndrome metabólico) que habitualmente se tratan farmacológicamente, debe tenerse en cuenta como limitación. La muestra de conveniencia tiene sus limitaciones, pero consideramos el valor prometedor que tenía, ya que nos permitió describir ciertas variables en un subconjunto de población que aún no ha sido estudiado en nuestro país. A pesar de las limitaciones, los autores creímos que la probabilidad de lograr un nuevo conocimiento como resultado de esta pequeña investigación era alta. Las pruebas de laboratorio se realizaron en la misma institución y siguiendo las mismas metodologías. Lo mismo ocurre con los estudios de densitometría ósea, que se realizaron en el mismo centro de referencia.

En base a estudios previos de niveles de VD en mujeres y hombres jóvenes uruguayos<sup>(7,11)</sup>, en mujeres posmenopáusicas<sup>(8,9)</sup>, y también en base al presente estudio, podemos reconocer que existe una alta prevalencia de niveles inadecuados de VD en Uruguay. La preocupación obvia con respecto a estos datos es la osteoporosis

y el alto impacto de sus consecuencias<sup>(9)</sup>. Además, los niveles bajos de VD encontrados en hombres jóvenes y de mediana edad podrían representar un factor de riesgo para el cáncer colorrectal<sup>(37-39)</sup>, por más que recientemente un estudio extranjero sólo halló dicho riesgo en mujeres<sup>(40)</sup>. De hecho, los hombres uruguayos vienen experimentando durante varios años un aumento sostenido en la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal<sup>(41)</sup>, y el subconjunto masculino muestra tasas altas en las comparaciones internacionales<sup>(42)</sup>. Por lo tanto, considerando un estudio reciente en hombres nórdicos con sobrepeso<sup>(43)</sup>, aunque la muestra analizada en el presente estudio es pequeña, podría llevar a tener en cuenta los posibles beneficios de una suplementación con VD en individuos uruguayos con sobrepeso-obesidad. Sin embargo, dado que las recomendaciones son actualizadas periódicamente por expertos internacionales<sup>(44)</sup>, se convierte en una cuestión a decidir sobre una base más amplia en un futuro próximo.

## Ética

El proyecto de investigación fue aceptado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UdelaR (Universidad de la República de Uruguay). Los sujetos participantes firmaron consentimiento informado, de acuerdo con las reglas de ética médica.

## Summary

**Background:** serum vitamin D (VD) levels have been mainly studied in women, but they are relevant also among men, not only regarding bone health status. A previous small-size study performed two decades ago in Uruguayan women and men revealed serious deficiencies of VD. On the other hand, magnesium has important effects not only related to vitamin D levels but directly and indirectly affect bone.

**Purpose:** to analyze possible interrelationships among values of serum VD, magnesium, testosterone, bone densitometry and other parameters in young Uruguayan male population.

**Methods:** during July-August 2015, one hundred Uruguayan men affiliated to the prepaid healthcare system, invited to participate by our Unit of Bone Metabolism, were studied with anthropometry, laboratory and densitometry techniques. Collected data were statistically analyzed.

**Results:** the studied men showed low serum VD levels (96% insufficient-deficient), which did not show significant correlations with any of the studied parameters. Serum magnesium was significantly and inversely correlated with densitometric z-scores, even stronger among men with overweight and with  $VD \geq 15$  ng/ml.

**Conclusions:** despite the sample size, results confirm the presence of low serum VD levels in apparently

healthy men. Findings give reasons to think about possible recommendations to improve the preventive scope regarding osteoporosis and colorectal cancer.

## Resumo

**Introdução:** os níveis plasmáticos de vitamina D (DV) têm sido investigados principalmente em mulheres, porém também são relevantes em homens, e não apenas em relação à saúde óssea. Um estudo anterior realizado há duas décadas em uma pequena amostra de homens e mulheres uruguaios revelou graves deficiências de VD. Por outro lado, o magnésio tem efeitos importantes não apenas relacionados aos níveis de VD, mas também afeta o osso direta e indiretamente.

**Objetivos:** analisar as possíveis relações entre os valores plasmáticos de VD, testosterona plasmática, densitometria óssea e outros parâmetros em uma população de jovens uruguaios.

**Métodos:** durante o período de julho a agosto de 2015, cem uruguaios filiados ao sistema de saúde pré-pago foram convidados a participar de nossa Unidade de Metabolismo Fosfocálcico, para serem estudados com técnicas antropométricas, laboratoriais e densitométricas. Os dados coletados foram analisados estatisticamente.

**Resultados:** os homens estudados apresentaram baixos níveis de VD plasmático (96% insuficiente-deficiente), que não apresentou correlações significativas com nenhum dos parâmetros estudados. O magnésio plasmático foi significativa e inversamente correlacionado com os escores z densitométricos, que foi mais intenso em homens com sobrepeso e  $VR \geq 15$  ng/ml.

**Conclusões:** porém, na pequena amostra, os resultados confirmam a presença de baixos níveis de VD em homens aparentemente saudáveis. Estes achados propõem pensar sobre possíveis recomendações para melhorar o espectro preventivo com foco na osteoporose e no câncer colorretal.

## Bibliografía

1. **Holick MF.** The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(2):153-65.
2. **Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D.** Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev* 2017; 39:28-48.
3. **Sassi F, Tamone C, D'Amelio P.** Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients* 2018; 10(11):1656.
4. **Mendoza B, Ronco AL.** Estacionalidad de la vitamina D plasmática: su importancia en la clínica y la salud. *Rev Méd Urug* 2016; 32(2):80-6.
5. **Avenell A, Mak JC, O'Connell D.** Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD000227.
6. **Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al.** Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1):CD007470.
7. **Mendoza B, Ronco A.** Importancia de los niveles séricos de vitamina D3. *Tend Med* 2001; (18):97-101.
8. **Mendoza B, Ronco AL, Hernández J, Uboldi C, Ramagli A, Gómez E.** Factores de riesgo para osteoporosis en Uruguay: resultados preliminares de un estudio caso-control. En: *II Congreso Internacional de Metabolismo Óseo y Mineral*. Rio de Janeiro, oct. 25-27, 2001.
9. **Mendoza B, Ronco AL, Mintegui G, Belzarena MC.** Análisis de la población asistida en la primera unidad especializada en Osteoporosis (UNIOM) del Uruguay. *VII Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral*. Santiago de Chile, Chile, 29 ago-1º sept., 2007.
10. **Silva L, Araújo E, Olascoaga A, Alallón W.** Vitamina D en una población adulta mutual y comportamiento de la hormona paratiroidea. *Rev Urug Patol Clin* 2010; 53:46.
11. **Bagattini JC, Barrios E, Barañano R, Moratorio G, Montes JM, Laporte SG, et al.** Estado de la vitamina D en adultos uruguayos aparentemente saludables, en invierno y en Montevideo. *Rev Méd Urug* 2017; 33(2):104-38.
12. **Blomberg Jensen M.** Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(3):175-86.
13. **Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J, Thulstrup AM.** Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil Steril* 2011; 95(3):1000-4.
14. **Chen C, Zhai H, Cheng J, Weng P, Chen Y, Li Q, et al.** Causal link between vitamin D and total testosterone in men: a mendelian randomization analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(8):3148-56.
15. **Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pachernegg O, Heijboer AC, et al.** Vitamin D and testosterone in healthy men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11):4292-302.
16. **Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JAM.** Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients* 2013; 5:3022-33.
17. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanly DA, Heaney RP, et al.** Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
18. **Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al.** Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of Sao Paulo, Brazil: the Sao Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Dis* 2013; 13:14.
19. **Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M.** The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40:1653-9.
20. **Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M.** Increases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in Sao Paulo, Brazil vary

- with age, gender and ethnicity. *BMC Endocr Dis* 2010; 10:12.
21. Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(1):77-85.
  22. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(2):243-8.
  23. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011; 43(3):223-5.
  24. Jorde R, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjærgaard M, Kamysheva E, Svartberg J. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males. *Horm Metab Res* 2013; 45(9):675-81.
  25. Heijboer AC, Oosterwerff M, Schrotten NF, Eekhoff EM, Chel VG, de Boer RA, et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(1):105-10.
  26. Krzywanski J, Pokrywka A, Mlynczak M, Mikulski T. Is vitamin D status reflected by testosterone concentration in elite athletes? *Biol Sport* 2020; 37(3):229.
  27. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(6):464-70.
  28. Gou GH, Tseng FJ, Wang SH, Chen PJ, Shyu JF, Pan RY. Nutritional factors associated with femoral neck bone mineral density in children and adolescents. *BMC Musc Dis* 2019; 20(1):520.
  29. Welch AA, Skinner J, Hickson M. Dietary magnesium may be protective for aging of bone and skeletal muscle in middle and younger older age men and women: cross-sectional findings from the UK biobank cohort. *Nutrients* 2017; 9(11):1189.
  30. LeBoff MS, Chou SH, Murata EM, Donlon CM, Cook NR, Mora S, et al. Effects of supplemental vitamin D on bone health outcomes in women and men in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Bone Miner Res* 2020; 35(5):883-93.
  31. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17(1):71.
  32. Wesselink E, Kok DE, Bours MJL, de Wilt JHW, van Baar H, van Zutphen M, et al. Vitamin D, magnesium, calcium, and their interaction in relation to colorectal cancer recurrence and all-cause mortality. *Am J Clin Nutr* 2020; 111(5):1007-17.
  33. Dai Q, Zhu X, Manson JE, Song Y, Li X, Franke AA, et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108(6):1249-58.
  34. Zhang J, Tang L, Qi H, Zhao Q, Liu Y, Zhang Y. Dual function of magnesium in bone biomineralization. *Adv Healthc Mater* 2019; 8(21):e1901030.
  35. Nieves JW. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporosis Int* 2013; 24:771-86.
  36. Sukumar D, Becker KB, Cheung M, Duszak R, Aljadhali A, Volpe SL, et al. Can bone-regulating hormones and nutrients help characterize the metabolically healthy obese phenotype. *Nutr Health* 2018; 24(3):153-62.
  37. Grant WB. Ecological Studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2012; 32:223-36.
  38. Dou R, Ng K, Giovannucci EL, Manson JE, Qian ZR, Ogino S. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr* 2016; 115(9):1643-60.
  39. Zhu K, Knuiman M, Divitini M, Hung J, Lim EM, Cooke BR, et al. Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with colorectal and breast cancer, but not overall cancer risk: a 20-year cohort study. *Nutr Res* 2019; 67:100-7.
  40. Polter EJ, Onyiahala G, Lutsey PL, Folsom AR, Joshi CE, Platz EA, et al. Prospective association of serum and dietary magnesium with colorectal cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28(8):1292-9.
  41. Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C. V Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay. Periodo 2012-2016. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2020. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/V-Atlas-de-Incidencia-del-Cancer-en-el-Uruguay-Periodo-2012-2016-uc250>. [Consulta: 29 octubre 2020].
  42. Bray F, Ferlay F, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Clin* 2018; 68:394-424.
  43. Lundström P, Caidahl K, Eriksson MJ, Fritz T, Krook A, Zierath JR, et al. Changes in vitamin D status in overweight middle-aged adults with or without impaired glucose metabolism in two consecutive Nordic summers. *J Nutr Metab* 2019; 2019:1840374.
  44. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175:125-35.

### Contribución de autores

BM diseñó y coordinó el estudio, participó en la redacción del texto y supervisó el manuscrito. GC recopiló datos y participó en la redacción del texto. GM participó en la redacción del texto y la revisión crítica. AR participó en la redacción de textos, análisis estadístico y diseño de tablas.

Jimena Cabrera, ORCID 0000-0001-6670-3073

Beatriz Mendoza, ORCID 0000-0002-7898-9336

Diana Wiluzanski, ORCID 0000-0001-8483-5854

Gabriela Mintegui ORCID 0000-0002-9747-176X

Alvaro Ronco, ORCID 0000-0002-6328-1482