

VARIACIONES ESTACIONALES DE 25-HIDROXIVITAMINA D EN JOVENES Y ANCIANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

JULIANA FASSI¹, MARIA F. RUSSO PICASSO¹, AIDA FURCI², PATRICIA SORROCHE², RICARDO JAUREGUI³, LUISA PLANTALECH¹

¹Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, ²Laboratorio Central;

³Servicio de Clínica Médica Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen La hipovitaminosis D es un fenómeno observado con frecuencia en personas mayores y en centros urbanos. Los objetivos de este estudio fueron determinar los niveles circulantes de 25-hidroxi-vitamina D, 25(OH)D, en pacientes ambulatorios ancianos y jóvenes de la ciudad de Buenos Aires y establecer el impacto de valores descendidos de Vitamina D en la remodelación ósea. Se evaluaron 83 ancianos y 76 jóvenes de 71.9±8.1 y 29.8±6.6 años respectivamente, mediante la medición de 25(OH)D, parathormona medio-molecular y de marcadores del metabolismo óseo y mineral. En invierno se comprobaron valores de 25(OH)D en grado de insuficiencia en ambos grupos y un 14.2% de ancianos y 15.9% de jóvenes con valores menores de 10 ng/ml. En verano se observó un incremento de la 25(OH)D en toda la población, sin embargo los niveles circulantes de Vitamina D no superaron los 40 ng/ml, en ambos grupos. Los niveles plasmáticos de parathormona fueron más elevados en ancianos que en jóvenes y en esa subpoblación se observó la presencia de hiperparatiroidismo secundario. La elevación de parathormona está condicionada por la deficiencia de vitamina D y otros factores adicionales como la edad, la insuficiencia renal y el grado de nutrición de la población. La remodelación ósea presentó variaciones estacionales: se incrementó en invierno en ambos grupos. En la ciudad de Buenos Aires se han observado niveles descendidos de Vitamina D en jóvenes y mayores, durante todo el año. Se deberán evaluar las políticas sanitarias apropiadas destinadas a corregir esta deficiencia, la cual predispone a la osteoporosis.

Palabras clave: 25-hidroxi-vitamina D, hipovitaminosis D, hiperparatiroidismo secundario, remodelación ósea, ancianos, población urbana.

Abstract: *Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly populations in Buenos Aires City.* The purpose of this study was to evaluate the level of hypovitaminosis D in elderly and young outpatients populations of the City of Buenos Aires, and to establish its impact on bone remodeling. A total of 83 elderly and 76 young patients aged 71.9±8.1 and 29.8±6.6 years respectively, were evaluated by measuring 25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D, middle-molecular parathyroid hormone, and biochemical measurements of bone and mineral metabolism markers. In winter, insufficient values of 25(OH)D were observed both in elderly and young populations: 14.2% of the elderly and 15.9% of young people showed deficient values of 25(OH)D. In summer, an increase in the two groups was observed. Parathyroid hormone levels were higher in the elderly group. Secondary hyperparathyroidism was reported only in the aged group (28.1% in winter, and 20.5% in summer). The increased levels of parathyroid hormone and the presence of secondary hyperparathyroidism in the elderly would be conditioned by this deficiency and other additional factors such as age, renal insufficiency and nutrition degree. In winter, there was an increase in the bone remodeling markers, with higher values in the elderly group. In the City of Buenos Aires decreased levels of 25(OH)D were seen both in young and elderly individuals, with seasonal variations. Sanitary policies are necessary to prevent hypovitaminosis D, because this condition predisposes for osteoporosis.

Key words: vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, hypovitaminosis D, secondary hyperparathyroidism, bone turnover, elderly and urban population

En la última década diversos estudios han evidenciado niveles bajos de vitamina D en ancianos tanto

institucionalizados¹⁻⁴ como ambulatorios^{5, 6}. También se ha comprobado en adultos jóvenes de centros urbanos^{7, 8}. En los sujetos añosos se ha observado además una alta incidencia de hiperparatiroidismo secundario y un aumento de la remodelación ósea durante los meses de invierno, lo que favorece la pérdida ósea y las fracturas⁶.

Los objetivos de este estudio fueron determinar los niveles de 25(OH)D en adultos jóvenes y ancianos no institucionalizados de la ciudad de Buenos Aires en los

Recibido: 30-IX-2002

Aceptado: 1-IV-2003

Dirección postal: Dra. Luisa Plantalech, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Gascón 450, 1181 Buenos Aires

Fax: (54-11) 4958-4564

e-mail: luisaplantalech@hospitalitaliano.org.ar.

meses de invierno y de verano, y establecer el impacto de la hipovitaminosis D en la remodelación ósea.

Material y métodos

Población

Se evaluaron en época invernal, entre fines de junio y septiembre, 49 sujetos mayores de 65 años (37 mujeres), ambulatorios y autoválidos que consultaron al Hospital Italiano de Buenos Aires (34 ° LS) y 44 adultos jóvenes; en verano, entre diciembre y marzo, a 34 sujetos ancianos (25 mujeres) y a 32 jóvenes (30 mujeres). La edad promedio de los mayores fue 71.9 ± 3.8 años y la de los jóvenes 29.8 ± 6 años.

Se excluyeron del estudio aquellas personas con insuficiencias orgánicas graves y quienes recibían medicación que alterara el metabolismo óseo o de la vitamina D, como bisfosfonatos, calcitonina, compuestos de flúor, anabólicos esteroideos, estrógenos, testosterona, sales de calcio, ergocalciferol, 1-alfa calcidiol, calcitriol, dicumarínicos, diuréticos tiazídicos, hormonas tiroideas y anticonvulsivantes. Se investigó mediante interrogatorio la ingesta diaria de calcio y la exposición al aire libre.

El contenido de calcio de la dieta se estableció mediante un cuestionario sobre el consumo de lácteos y otros alimentos. Se calculó la cantidad de calcio ingerido estimando el consumo de leche, queso y yogur en cantidad y calidad. También se consideró la ingesta promedio de otros alimentos, estableciéndose el consumo diario de calcio del sujeto en estudio. La exposición al aire libre fue estimada en horas semanales. Se interrogó sobre las salidas afuera de su domicilio, los horarios de salida y la exposición al sol, estableciéndose un promedio semanal estimado en horas.

La dieta tenía un aporte diario promedio de calcio de 889.2 ± 342 mg en los ancianos y 732.6 ± 221 mg en los jóvenes ($p < 0.01$). El valor promedio de albúmina fue de 4.2 ± 0.22 g/dl y 4.43 ± 0.23 ($p < 0.01$); si bien es inferior en los ancianos, indica un apropiado estado nutricional en toda la población. Las horas semanales de exposición al aire libre fueron similares en ambos grupos (ancianos: 2.0 ± 1.6 horas en invierno y 2.3 ± 2.0 horas en verano; jóvenes: 2.2 ± 2.0 horas en invierno y 3.0 ± 1.6 horas en verano).

Laboratorio

a) Se efectuaron las siguientes determinaciones en sangre:

- 1-Calcio sérico⁹ (Ca s), método (m): cresoftaleina complejada, coeficiente de variación intraensayo (cv i): 3.8%.
- 2- Calcio iónico (Ca io), m: ion selectivo, cvi: 1.5%.
- 3- Fósforo sérico⁹ (Ps), m: cinético, cvi: 1.35%.
- 4-Creatinina sérica⁹ (Cr s), m: Jaffé cinético, cvi: 2.8%.
- 5- Albúmina⁹, m: verde de bromocresol, cvi: 2.7%.
- 6- Fosfatasa Alcalina Total¹⁰ (FAL), m: colorimétrico, cvi: 2.8% .
- 7- Fosfatasa Acida Tartrato Resistente¹¹ (TRAP), m: cinético.vn: 2.1-4.5 mUI/ml.
- 8- 25-hidroxi-vitamina D¹², 25(OH)D: Radioinmunoensayo, Kit de INCSTAR, cuyo fundamento consiste en extracción de 25(OH)D del suero o plasma y luego RIE basado en un anticuerpo dirigido contra 25(OH)D.
- 9- Parathormona medio-molecular¹³ (PTH mm), radioinmunoensayo, con un anticuerpo dirigido a la fracción medio molecular de la PTH.
- 10 - En el grupo de invierno se midió también 1,25-dihidroxi-vitamina D¹⁴, 1,25(OH)₂D m: competición proteica cuyo fundamento consiste en primera extracción de 1,25(OH)₂D₃ por columnas de Sefadex y medición por método de RIE, con anticuerpo dirigido a 1,25(OH)₂D₃.

b) Se efectuaron mediciones en orina de ayuno, recolección de 2 hs luego de ingesta de 500 ml de agua destilada:

- 1-Calciuria, m: crenoftaleina complejada, cvi:3.5%.
- 2-Creatininuria, m: Jaffre modificado, cvi: 3.4%.
- 3-Hidroxi-prolina¹⁵, m: Prockoff Udenfriend.

Se calcularon los índices calcio /creatinina urinaria de 2 horas (Ca/Cru) e hidroxiprolina/creatininuria urinaria de 2 horas (OHPu/Cru) .

Las mediciones de calcio, creatinina y fósforo en plasma y orina se efectuaron mediante autoanalizador de múltiples variables.

Se clasificaron los pacientes según los niveles de 25(OH)D, tomando en consideración los criterios de MC Kenna y Freaney¹⁶. Se los dividió en: a-Deseable (> 40 ng/ml), b-Hipovitaminosis ($20-40$ ng/ml), c-Insuficiencia ($10-19$ ng/ml) y d-Deficiencia (< 10 ng/ml).

Estudios estadísticos: Las variables se analizaron con el test de Student. La regresión lineal y regresión múltiple escalonada se realizó con el programa Primer (1995) y Statistix v 4.1, Statview v 4.5 de Abacus Concepts.

Resultados

Se observaron niveles normales de calcemia, fosfatemia, calcio iónico y creatininemia. No se hallaron diferencias significativas entre jóvenes y ancianos ni se verificaron cambios invierno-verano en dichos parámetros de laboratorio (Tabla 1).

Los niveles de 25(OH)D presentaron variaciones estacionales con valores superiores en el verano. No se hallaron diferencias de los valores promedios de 25(OH)D entre jóvenes y ancianos. Los niveles de 1,25(OH)₂D evaluados en los meses de invierno fueron similares en ambos grupos (Tabla 1).

En el invierno se constataron niveles circulantes de vitamina D en rango de insuficiencia tanto en los jóvenes ($17.1 \pm 8,1$ ng/ml) como en los mayores (17.3 ± 7.5 ng/ml) (Tabla 1). En escasos sujetos se comprobaron niveles deseables; se verificó deficiencia de 25(OH)D en el 14.2% de los ancianos y en el 15.9% de los jóvenes (Tabla 2).

En el verano se observó un incremento de los niveles promedio de 25(OH)D en ambos grupos (Tabla 1). Solamente un 20.5% de ancianos y un 28.1% de jóvenes presentaron niveles óptimos. No se comprobó deficiencia de vitamina D en el período estival (Tabla 2).

Los niveles de PTH fueron superiores en los mayores en relación a los jóvenes, tanto en invierno como en verano. Se halló hiperparatiroidismo secundario en el grupo de ancianos (28.6% en invierno y 20.5% en verano). A pesar de no observarse cambios estacionales estadísticamente significativos en los niveles circulantes de PTH, los valores invernales estaban incrementados en ambos grupos, en comparación con los estivales (Tabla 1).

Se efectuaron correlaciones de PTH en invierno con diferentes parámetros para establecer factores determi-

TABLA 1.— Niveles circulantes de 25(OH)D, 1,25-dihidroxi-Vitamina D, parathormona medio-molecular, calcemia, calcio ionico, fosfatemia y creatininemia en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires durante los meses de invierno y de verano

	Ancianos		Jóvenes		Valores normales
	Invierno	Verano	Invierno	Verano	
Ca s (mg/dl)	9.6±0.4	9.5±0.53	9.5±0.7	9.63±0.53	8-11
Ca io (mM/l)	1.1±0.55	1.17±0.09	1.1±0.06	1.2 ±0.01	1-1.35
P s (mg/dl)	3.48±0.6	3.6±0.8	3.3±0.8	3.5±0.5	2.5-4.5
Cr s (mg/dl)	0.99±0.2	0.8±0.2	1±0.1	0.9±0.1	0.5-1.4
25(OH)D (ng/ml)	17.3±7.5	28.6±10 *	17.1±8.1	32.5±12.8 **	9-45
PTH mm (pg/ml)	75.2±43.2	63.6±34.8	38.3±19.9 f	28.9±18.7 ff	<100
1,25 (OH) ₂ Vit D (pg/ml)	40.4±30.1	-	37.6±17.9	-	18-62

* $p < 0.001$ Ancianos invierno vs. verano; ** $p < 0.001$ Jóvenes invierno vs. verano; f $p < 0.001$ Ancianos vs. Jóvenes en invierno; ff $p < 0.001$ Ancianos vs. Jóvenes en verano. Abreviaturas ver Materiales y Métodos.

TABLA 2.— Niveles de 25-hidroxi-Vitamina D 25(OH)D en la población de adultos jóvenes y ancianos ambulatorios de la ciudad de Buenos Aires, en invierno y en verano (según criterios de Mc Kenna y Freaney, ver Material y Métodos)

25(OH)D	Ancianos		Jóvenes	
	Invierno	Verano	Invierno	Verano
Deseable (>40 ng/ml)	2%	20.5%	2.3%	28.1%
Hipovitaminosis (20-40 ng/ml)	36.7%	64.8%	27.3%	56.2%
Insuficiencia (10-19 ng/ml)	51%	14.7%	54.5%	15.6%
Deficiencia (<10 ng/ml)	14.2%	0	15.9%	0%

nantes de su incremento. Se observó una correlación lineal y negativa con 25(OH)D (Fig.1) solamente en los ancianos. En toda la población la PTH correlacionó con la creatinina sérica ($r: 0.38$; $p < 0.05$), la fosfatasa alcalina ($r: 0.35$; $p < 0.001$), la fosfatasa ácida tartrato resistente ($r: 0.34$; $p < 0.01$); en verano, con la edad ($r: 0.57$; $p < 0.001$).

Teniendo en cuenta las múltiples variables que favorecen la elevación de PTH, se las evaluó en su conjunto mediante un modelo de regresión múltiple escalonada.

Se consideraron los niveles de PTH del período invernal de toda la población como variable dependiente, se observó que la edad, los niveles de 25(OH)D, la creatinina sérica y la albuminemia eran determinantes de su incremento ($R: 0.665$; $R^2: 0.441$; $F: 15.1$; $p < 0.0001$).

Se comprobó un aumento de la remodelación ósea en invierno, en ambos grupos, de mayor magnitud en ancianos. Los valores promedios de los índices Ca/Cru y OHPu/Cru fueron superiores al rango normal, en invierno, en las dos poblaciones. En verano se normalizaron los mismos en los jóvenes pero persistieron elevados en los adultos mayores, aunque en menor cuantía. Las fluctuaciones estacionales de la fosfatasa alcalina y la fosfatasa ácida tartrato resistente variaron dentro del rango de normalidad en todas las personas evaluadas (Tabla 3).

Discusión

En este estudio se comprobó en invierno valores de 25(OH)D en rango de insuficiencia, y en verano los niveles de 25(OH)D se incrementaron en toda la población, sin alcanzar los rangos satisfactorios postulados por McKenna y Freaney¹⁶ (>40 ng/ml). Otros autores como Chapuy et al¹⁷ postulan valores de seguridad superiores a 30 ng/ml. Teniendo en cuenta este límite menos estricto

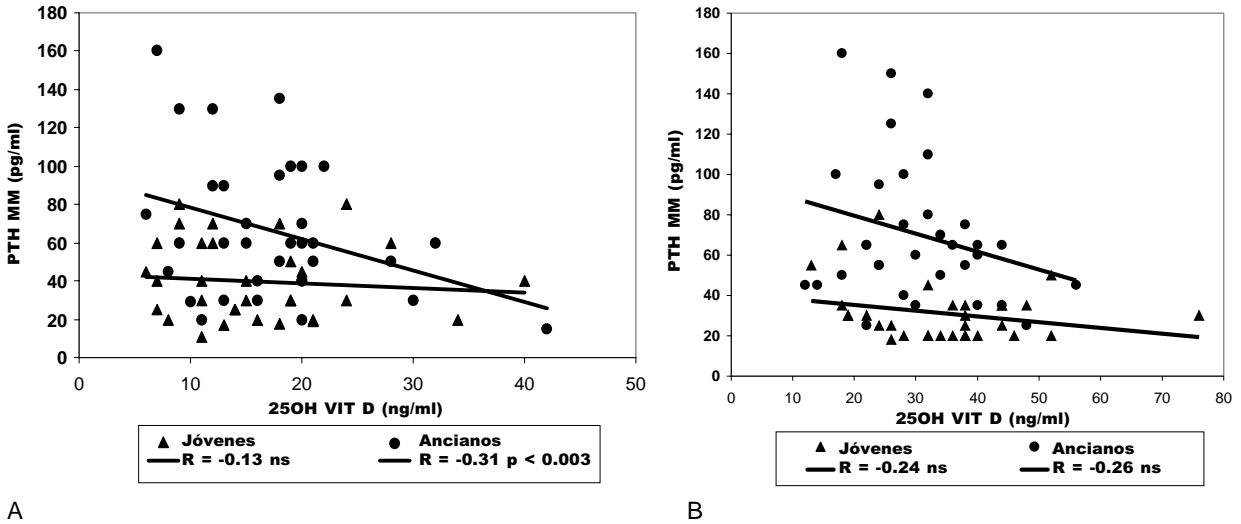


Fig. 1.- Correlación entre niveles de 25-hidroxi-Vitamina D y parathormona en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires en los meses de invierno (A) y de verano (B)

TABLA 3.- Marcadores de remodelación ósea en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires durante los meses de invierno y de verano

	Ancianos		Jóvenes		Valores normales
	Invierno	Verano	Invierno	Verano	
FAL (UI/l)	134.7±4.9	101±5.4*	96.3±3.2	84±4.9***	<190
TRAP (UI/l)	3.94±0.1	2.7±0.14*	3.2±0.1	2.5±0.1**	1.8- 4.4 (mujer) 1.9-4.7 (hombre)
Ca/Cr u 2 hs mg/g	200±10	121.1±14.4*	137±10	92.8±14.2**	<110
OHPu/Cru 2 hs	0.17±0.02	0.05±0.01*	0.08±0.01	0.04±0.02**	< 0.04

*p<0.001 Ancianos invierno vs. verano; **p<0.001 Jóvenes invierno vs. verano; ***p<0.05 jóvenes invierno vs. verano; f p<0.001 ancianos vs. jóvenes en invierno; ff p<0.05 ancianos vs. jóvenes en verano
 Abreviaturas ver Materiales y Métodos.

to solamente la población joven superaría en verano este umbral.

Nuestra observación coincide con los estudios europeos EPIDOS⁶ y SENECA⁵ de poblaciones de adultos mayores. En nuestra ciudad Fradinger *et al.*¹⁸ comunicaron niveles circulantes de 25(OH)D en mujeres entre 40 y 90 años, discretamente superiores a los presentados en este estudio. Las diferencias encontradas se atribuyen a los distintos rangos de edad y al período invierno-verano más acotado de nuestro trabajo.

La carencia de vitamina D se verifica también en los adultos más jóvenes; encontramos un importante descenso de la 25(OH)D circulante en invierno, sin superar en verano los valores de seguridad establecidos en 40

ng/ml¹⁶. Esta observación fue también confirmada en el estudio SUVIMAX¹⁷ y en países con buena radiación solar y diferentes hábitos culturales⁸.

En el invierno, más del 50% de la población presenta valores de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml y el 15% niveles menores de 10 ng/ml. Es conocido que por debajo del primer umbral se manifiesta el hiperparatiroidismo secundario y si los niveles están en valores de deficiencia hay riesgo de presentar osteoporosis y/u osteomalacia^{16,19} (Tabla 2). Por otra parte, en verano la 25(OH)D se incrementó en la población, sus niveles oscilaron entre 25 y 35 ng/ml. Los jóvenes presentaron los registros más elevados (Tabla 1). Teniendo en cuenta que ambos grupos se exponen al aire libre en igual cantidad de ho-

ras, la diferencia poblacional puede adscribirse a la menor síntesis cutánea de vitamina D de los ancianos²¹.

Los niveles circulantes de 25(OH)D son similares entre jóvenes y ancianos en el período invernal, sin embargo en los últimos se verifica valores superiores de PTH en ambas estaciones, e hiperparatiroidismo secundario (28.1% en el invierno). En este grupo los niveles de PTH correlacionaron en invierno con los de vitamina D de manera inversa, lineal y de bajo grado (Fig. 1). Esta observación es universal y fue comprobada en diversos trabajos^{3, 21, 22}. A iguales niveles de vitamina D, los jóvenes no presentaron correlación significativa con PTH (Fig. 1), lo cual permite suponer que otros factores causales dispararían los niveles de parathormona en los mayores.

En nuestro estudio, la edad, la 25(OH)D, la creatinina plasmática y los tenores de albúmina, son las variables independientes que favorecen la elevación de la parathormona. Estos factores expresan la influencia del envejecimiento de los diversos sistemas hormonales que modulan la secreción de la PTH²³, incluido el sistema vitamina D, la insuficiencia renal adquirida en la vejez y el grado nutricional de los sujetos. Se ha descrito que el hipoestrogenismo que presentan tanto mujeres como varones en edades avanzadas contribuiría al hiperparatiroidismo²⁴. La insuficiencia renal leve que se observa en los mayores se asocia a la disminución de la síntesis de calcitriol, deficiencia que favorece el hiperparatiroidismo secundario²⁵. En nuestro trabajo, los niveles de 1,25(OH)₂D fueron normales (Tabla 1) y similares en ambos grupos, lo cual no descarta que haya una resistencia a su síntesis en los mayores. Los niveles de albúmina descendidos, expresión del estado nutricional del sujeto, se han asociado al hiperparatiroidismo secundario en pacientes con fracturas de cadera²⁶. Los estudios de Freaney²⁷ y Chapuy²² observan también una neta influencia de la edad, de los niveles circulantes bajos de vitamina D y del grado de deterioro de la función renal como disparadores del hiperparatiroidismo.

Acompañando los cambios estacionales de vitamina D y PTH también comprobamos variaciones de los marcadores de remodelación ósea. En efecto, la fosfatasa alcalina y la fosfatasa ácida tartrato resistente correlacionan en forma positiva con los niveles de PTH en toda la población. Los adultos mayores presentaron valores superiores en ambas estaciones en relación con los jóvenes, lo cual se debe a los mayores niveles de PTH y también al hipoestrogenismo asociado²⁴. Los jóvenes mostraron un incremento de los marcadores en época invernal en relación con la estival, coincidiendo con la disminución estacional de vitamina D y el incremento de PTH (24%) (Tabla 1). Durante el invierno se comprobó una elevación de los marcadores de resorción urinarios por fuera del rango de la normalidad en toda la población. Similares observaciones fueron descritas por

Woitge y col²⁸ y Chapuy y col⁶ y Gannagé y col⁷. El incremento de la remodelación invernal sumado en el tiempo y asociado al hipoestrogenismo (ancianos) contribuiría a la pérdida de masa ósea y a la osteoporosis.

En síntesis, verificamos hipovitaminosis D, tanto en jóvenes como en ancianos de la ciudad de Buenos Aires, más acentuada en invierno. Las fluctuaciones de vitamina D se asocian a elevaciones de la PTH y de los marcadores de remodelación ósea, cuya máxima expresión se verifica en invierno tanto en adultos mayores como en jóvenes; este fenómeno favorece la pérdida de masa ósea. El hiperparatiroidismo secundario observado en los ancianos se adscribe a la deficiencia de vitamina D, la edad avanzada, el grado de insuficiencia renal y su estado nutricional. Se postula la necesidad de suplementación con vitamina D en toda la población al inicio del invierno, conjuntamente con cambios en los hábitos de vida (mayor exposición al aire libre) en grandes centros urbanos como la ciudad de Buenos Aires.

Bibliografía

1. Gloth M, Gundberg C, Hollis B, Haddad J, Tobin J. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274:1683-6.
2. Theiler R, Stahelin HB, Branzlin M, et al. Influence of physical mobility and season on 25-hydroxyvitamin D-parathyroid hormone interaction and bone remodelling in the elderly. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 673-79.
3. Plantalech L, Knoblovitz P, Cambiasso E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 29-35.
4. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, et al. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 790-7.
5. Van der Wielen R, Lowik M, Van der Berg H, et al. Serum Vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346:207-10.
6. Chapuy M, Schott A, Garnero P, et al. Healthy elderly french women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-33.
7. Burnand B, Sloutskis F, Gianoli F, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:537-42.
8. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15:9:1856-62.
9. Farrel E. *Methods in Clinical Chemistry*. New York: Mosby, 1987.
10. Rosalki SB, Foo AY. Multicenter evaluation of iso ALP kit for measurement of bone alkaline phosphatase activity in serum and plasma. *Clin Chem* 1993; 39: 648-52.
11. Young DS, Pestaner LC, Gibberman V. Effects of drugs on Clinical Laboratory tests. *Clin Chem* 1975; 21: 430-2.
12. Hadad JG, Chyu KJ. Competitive protein binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol. Metab* 1971; 33: 992-5.

13. Casco C, Bagur A, Mautalen C. Determinación de parathormona con un suero polivalente. Su utilidad en el diagnóstico y en la estimación del grado de severidad del hiperparatiroidismo primario. *Revista Argentina de Endocrinología* 1988; 25: 1: 3-8.
14. Reinhardt TA, Horst RL, Orf JW. A micro-assay for 1,25-dihydroxyvitamin D not requiring high performance liquid chromatography: application to clinical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 91-8.
15. Firs Chein HE, Shill JP. The determination of total hydroxyproline in urine and bone extracts. *Analytical Biochem* 1966; 14: 296-304.
16. Mc Kenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteop Int* 1998; Suppl. 8: S3-6.
17. Chapuy M, Preziosi P, Maamer M. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteop Int* 1997; 7: 439-43.
18. Fradinger E, Zanchetta. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 449-52.
19. Parfitt MA, Gallagher JC, Heaney RP, Jonnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1014-31.
20. MacGaughlin J, Holick M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536-8.
21. Chapuy MC, Meunier P. Vitamin D insufficiency in adults and elderly. In Feldman D, Glorieux F, Pike JW, editors. *Vitamin D*. 2nd ed. Academic Press 1997; p 679-93.
22. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I. Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 494-501.
23. Khosla S, Atkinson EJ, Melton II J, Riggs L. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1522-7.
24. Riggs BL, Khosla S, Melton LA. Unitary model for Involuntional osteoporosis: estrogen deficiency causes both Type I and Type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in ageing men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-73.
25. Kinyamu HK, Gallagher JC, Petranic KM, Ryschon KL. Effect of parathyroid hormone (h PTH [1-34]) infusion on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in normal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1400-5.
26. Vega EM, Mautalen CA, Carrilero P, Wittich A, Otano Sohares A, Silberman FS. Proximal femoral fractures: risks factors, bone mineral density, body composition and biochemical changes in an age- matched patients and controls. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 353-62.
27. Freaney R, McBrinn Y, McKenna M. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 187-91.
28. Woitge HW, Knothe A, Witte K, et al. Circannual rhythms and interactions of vitamin D metabolites, parathyroid hormones and biochemical markers of skeletal homeostasis: A prospective Stud. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1443-50.

Al hueso esfenoides

Esfenoides, huesito misterioso,
calado, aéreo:
¿para qué quieres tus cuatro alas
inmóviles en medio del cerebro?
Pajarito, pajarito,
Llevarás mi alma al cielo

Baldomero Fernández Moreno (1886-1950)

Las cien mejores poesías de Fernández Moreno
Buenos Aires: Eudeba, 1961, p 38-39.