



Revista de Osteoporosis y Metabolismo

Mineral

ISSN: 1889-836X

msosah@hotmail.com

Sociedad Española de Investigación
Ósea y del Metabolismo Mineral
España

Rivero González, L; Méndez Suárez, JL; Miranda Calderín, G; Bárbara Bataller, E; Sánchez Enríquez, J; Sosa Henríquez, M

Prevalencia de hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo secundario en la Unidad de Lesionados
Medulares de Gran Canaria. Estudio preliminar
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 5, núm. 2, abril-junio, 2013, pp. 67-72
Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
Islas Canarias, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360933658002>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Rivero González L¹, Méndez Suárez JL¹, Miranda Calderín G¹, Bárbara Bataller E¹, Sánchez Enríquez J¹, Sosa Henríquez M³

1 Hospital Universitario Insular de Gran Canaria - Servicio de Medicina Física y Rehabilitación - Unidad de Lesionados Medulares

2 Unidad Metabólica Ósea - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral

3 Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea

Prevalencia de hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo secundario en la Unidad de Lesionados Medulares de Gran Canaria. Estudio preliminar

Correspondencia: Leticia Rivero González - Hospital Universitario Insular - Unidad de Lesionados Medulares - Avenida del Dr. Pasteur, s/n - 35016 Las Palmas de Gran Canaria (España)

Correo electrónico: leticia102_1@hotmail.com

Fecha de recepción: 20/04/2013

Fecha de aceptación: 23/06/2013

Resumen

Fundamento: La deficiencia de vitamina D es muy frecuente, y se ha puesto en evidencia en múltiples estudios realizados tanto en la población general como en pacientes con diferentes patologías. Sin embargo, ha sido poco estudiada en los pacientes afectos de lesión medular.

Objetivo: Estudiar la prevalencia de hipovitaminosis D y el posible desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario en una población de pacientes con lesión medular.

Material y método: Estudio descriptivo transversal realizado en 104 pacientes afectos de lesión medular. A todos se les efectuó una historia clínica y una exploración física detallada, y se les extrajo sangre en ayunas, con la menor compresión posible. Los parámetros analíticos fueron analizados por técnicas automatizadas y la determinación de la 25-hidroxivitamina D (25HCC) y la hormona paratiroidea (PTH) se efectuó por electroinmunoquimioluminiscencia (EIQL).

Resultados: El valor medio global de 25-hidroxivitamina D fue $20,1 \pm 11,6$ ng/ml. El 84,6% de los pacientes tenían unos valores séricos de 25-hidroxivitamina D inferiores a 30 ng/ml y el 62,5% del total de pacientes, mostraron valores inferiores a 20 ng/ml. La prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue similar en hombres y mujeres. Sin embargo, aunque encontramos una correlación inversa entre los niveles de PTH y de 25-hidroxivitamina D, sólo el 5,8% de los pacientes llegaron a desarrollar un hiperparatiroidismo secundario.

Conclusiones: Existe una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con lesión medular. Es aconsejable, por tanto, la inclusión del estudio de este metabolito en el protocolo de atención de estos pacientes para corregir las deficiencias en cuando se objetiven.

Palabras clave: vitamina D, parathormona, lesión medular.

Prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in the Spinal Cord Injury Unit in Gran Canaria. Preliminary study

Summary

Background: vitamin D deficiency is very common, and has been demonstrated in multiple studies in both the general population and in patients with different pathologies. However, it has been little studied in patients affected by spinal injury.

Objective: to study the prevalence of hypovitaminosis D and the possible development of secondary hyperparathyroidism in a population of patients with spinal injury.

Material and method: transverse descriptive study carried out in 104 patients affected by spinal injury. A clinical history was taken, a detailed physical examination carried out and a blood sample while fasting taken, with the least possible compression, from all patients. The analytical parameters were analysed using automated techniques and the determination of 25-hydroxyvitamin D (25HCC) and parathyroid hormone (PTH) was performed using electroimmunochemiluminescence (ECLIA).

Results: the global mean value of 25-hydroxyvitamin D was 20.1 ± 11.6 n/ml. 84.6% of the patients had blood values of 25-hydroxyvitamin D lower than 30 ng/ml and 62% of all patients showed values lower than 20 ng/ml. The prevalence of vitamin D deficiency was similar in men and women. However, although we found an inverse correlation between levels of PTH and hydroxyvitamin D, only 5.8% of patients ended up developing secondary hyperparathyroidism.

Conclusions: there is a high prevalence of hypovitaminosis D in patients with spinal injury. It is advisable, therefore, to include a study of this metabolite in the care protocol of these patients to correct these deficiencies as and when they are found.

Key words: *vitamin D, parathormone, spinal injury.*

Introducción

La vitamina D juega un papel importante en el metabolismo mineral óseo ya que interviene en la regulación de los niveles de calcio y fósforo, y su deficiencia puede ser un factor etiopatogénico de la osteoporosis. Sin embargo, en los últimos años hay claras evidencias que otorgan a la acción de la vitamina D efectos extraóseos de gran relevancia y que alteran fundamentalmente la función muscular-esquelética. Estudios recientes han publicado que la vitamina D ejerce efectos sobre el sistema inmuno-lógico, previene patologías, tales como la arterosclerosis¹, la hipertensión arterial², la resistencia a la insulina³ y la hiperglucemia⁴, además de relacionarse con la prevención de distintos tipos de cáncer⁵⁻⁷.

Los niveles séricos de vitamina D constituyen un importante factor de riesgo en la disminución de la masa ósea y en el incremento del riesgo de fracturas en estos pacientes. Se han publicado algunos estudios que demuestran niveles deficientes de vitamina D en los pacientes con lesión medular, estimándose que la prevalencia del déficit está entre el 30 y el 32%^{8,9}.

La medida de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25HCC) es la forma universalmente aceptada como indicador de las reservas de vitamina D¹⁰. No existe un consenso unánime sobre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D mínimos a recomendar para asegurar la salud ósea en la población general, y aún menos en los pacien-

tes lesionados medulares. Sin embargo, se tiende a aceptar que, idealmente, estos niveles deberían ser como mínimo de 30 ng/ml¹¹.

Los pacientes con lesión medular suelen presentar osteoporosis secundaria a la inmovilización y fracturas, sobre todo en las extremidades inferiores. El papel añadido que pueda tener la deficiencia de vitamina D en su etiopatogenia no ha sido determinado. Por ello, hemos efectuado este estudio en una población de pacientes con lesión medular controlados en la Unidad de Lesionados Medulares del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional y transversal realizado en 104 pacientes que estuvieron ingresados en la Unidad de Lesionados Medulares del Hospital Insular de Gran Canaria y que fueron atendidos, bien como primera visita o como revisión, a lo largo del año 2012. Como criterio de inclusión en el estudio se exigió la existencia de lesión medular irreversible. Los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio, y para participar firmaron previamente un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Insular.

En todos los casos aplicamos el protocolo clínico de estudio y seguimiento de los pacientes con lesión medular, que incluía historia clínica,

exploración física, parámetros bioquímicos (Hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, proteínas totales, perfil lipídico, fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR), PTH, 25-hidroxivitamina D, beta-crosslaps, osteocalcina y propéptido amino-terminal del colágeno tipo 1 -P1NP-).

La sangre se extrajo en ayunas, con la menor compresión posible y los parámetros bioquímicos generales (Hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, proteínas totales, perfil lipídico) fueron medidos con un autoanalizador; la FATR por espectrofotometría; y la PTH, la 25HCC, el beta-crosslaps, la osteocalcina y el P1NP por electroinmunoquimioluminiscencia (EIQL). El período de recogida de las muestras se extendió desde marzo a mayo de 2012.

Se consideraron niveles de normalidad de vitamina D los valores séricos de 25-HCC superiores a 30 ng/ml; insuficiencia, aquéllos entre 20-30 ng/ml; y deficiencia, las cifras inferiores a 20 ng/ml, de acuerdo con el documento de posición de la International Osteoporosis Foundation (IOF)¹². En cuanto a la PTH, se consideraron valores de normalidad <88 ng/ml, tal como establece el laboratorio, y las cifras superiores a ésta indicativas de un hiperparatiroidismo secundario.

Se realizó una estadística descriptiva de los datos basales de las variables de estudio. Para ello, calculamos las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. En las variables cuantitativas, las describimos resumidas mediante media ± desviación estándar o percentiles con mediana de rango intercuartílico, respectivamente, según siguieran o no una distribución normal, tras someterlas al test de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados

En la tabla 1 mostramos las características de la población estudiada. Los 104 pacientes con lesión medular tenía una edad media de 43,4 años, y de ellos el 74% eran hombres. El 86,5% de los pacientes habían tenido una lesión de origen traumático. El 40% eran tetrapléjicos. El tiempo medio desde la producción de la lesión hasta la fecha del estudio fue de 8 años.

En la tabla 2 se muestran los datos de algunos valores analíticos, como la función renal y los lípidos (colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol). Los valores medios de estos parámetros estaban dentro de la normalidad.

En la tabla 3 mostramos los datos analíticos relacionados con el metabolismo óseo. Los valores medios de 25HCC fue globalmente de $20,1 \pm 11,6$

Tabla 1. Características basales de la población estudiada

Variable	Valor	Porcentaje (%)
Número	104	100
Hombres	77	74
Mujeres	27	26
<i>Causa de la lesión medular</i>		
Traumática	90	86,5
No traumática	14	13,5
<i>Nivel de lesión medular</i>		
Tetraplejia	41	39,4
Paraplejia	63	60,6
<i>Estado funcional (Escala de Asia)</i>		
1 (Lesión completa)	56	53,8
2 (Lesión incompleta)	48	46,2

Tabla 2. Datos bioquímicos de funciones renal y tiroidea y lípidos. (Media ± desviación típica)

Variable (Unidades)	Valor obtenido	Valores de referencia
TSH (UI/l)	$1,8 \pm 1,1$	0,5 - 5
Urea (mg/dl)	$29,2 \pm 8,8$	15 - 45
Creatinina	$0,8 \pm 0,2$	0,8 - 1,4
Colesterol (mg/dl)	$191,1 \pm 44,1$	120 - 220
Triglicéridos (mg/dl)	$178,8 \pm 9,5$	30 - 200
HDL-Colesterol (mg/dl)	$47,1 \pm 21,5$	35 - 65

ng/ml, siendo de $20,1 \pm 11$ ng/ml en los hombres y de $19,9 \pm 13,5$ ng/ml en las mujeres ($p=0,919$). Según los parámetros de normalidad establecidos, el 84,6% de los lesionados medulares tenían unos valores séricos de 25-hidroxivitamina D inferiores a 30 ng/ml, y el 62,5% de ellos, valores inferiores a 20 ng/ml. La prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue similar en ambos sexos (Tabla 4).

El análisis en función de la edad, con el límite establecido en 50 años, demostró que los pacientes menores de 50 años tenían mayor porcentaje de déficit de vitamina D (66,6%) respecto a los mayores de 50 años (53,1%). Sin embargo, entre los mayores de 50 años había un porcentaje mayor de pacientes con rangos insuficientes de vitamina D (37,5%).

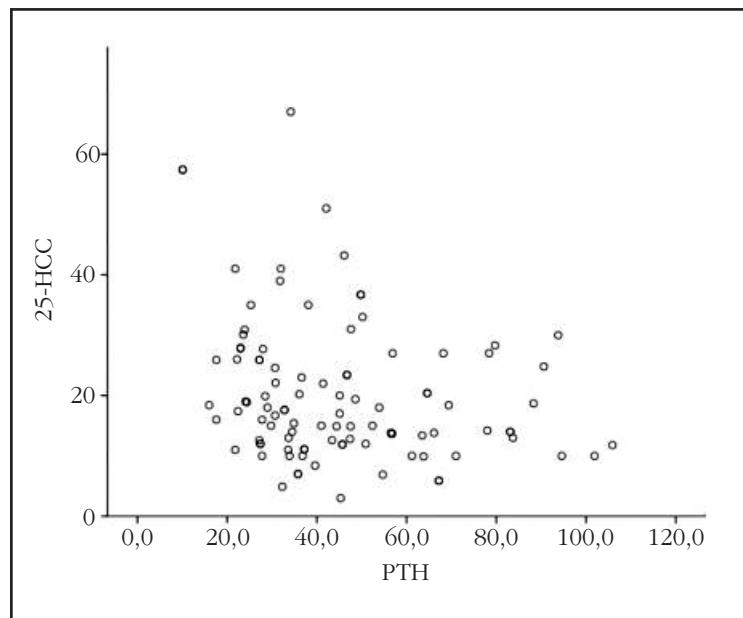
Cuando realizamos la comparación de los valores de 25HCC en función del nivel de lesión medular, observamos que los pacientes parapléjicos tenían unos valores indicativos de déficit de vitamina D superiores a los tetrapléjicos (69% vs. 61,2%, respectivamente).

Tabla 3. Datos bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo (Media ± desviación típica)

Variable (Unidades)	Valor obtenido	Valores de referencia
Calcio (mg/dl)	9,6 ± 0,4	8,8 - 10,4
Fósforo (mg/dl)	3,3 ± 0,5	3,3 - 5
Proteínas totales (g/l)	7,1 ± 0,4	6,2 - 8
Calcio corregido (mg/dl)	9,7 ± 0,4	8,8 - 10,4
Osteocalcina (ng/ml)	20,2 ± 9	14 - 46
FATR (UI/l)	2,3 ± 0,6	0,1 - 3,9
Beta-crosslaps (ng/ml)	0,3 ± 0,2	0 - 0,5
P1NP (ng/ml)	43,3 ± 23,7	<36,4
PTH (pg/ml)	45,2 ± 21,1	15 - 88
25-HCC (ng/ml)	20,1 ± 11,6	>30

FATR: fosfatasa ácida tartrato resistente; P1NP: péptido amino-terminal del colágeno tipo 1; PTH: parathormona; 25-HCC: 25-hidroxivitamina D.

Figura 1. Correlación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y PTH en pacientes con lesión medular.
(R= -0,262; p=0,007)



En cuanto al otro parámetro estudiado, la PTH, se encontró una prevalencia de hiperparatiroidismo secundario del 5,8%. Obtuvo una correlación inversa, estadísticamente significativa, entre los niveles de PTH y los de 25HCC ($r = -0,262$; $p=0,007$) (Figura 1).

Discusión

Los pacientes con lesión medular crónica tienen una mayor prevalencia de fracturas por fragilidad, sobre todo de huesos largos, debido fundamental-

mente a la disminución de movilidad, aunque pueden existir otros mecanismos que contribuyan, como la hipovitaminosis D.

De hecho, algunos estudios realizados previamente, describen la existencia de hipovitaminosis D en los pacientes afectos de lesión medular. Así, en un grupo de 100 militares con esta patología, estudiados en un Hospital de Veteranos de Nueva York, Baumann y cols. hallaron una deficiencia de vitamina D en el 32% de pacientes afectos tanto de paraplejia como de tetraplejia. Eran pacientes de ambos sexos, con una edad media de 51 años y un promedio de 20 años después de la lesión medular aguda. El umbral escogido por los autores para establecer la deficiencia fue de 16 ng/ml, valor muy inferior al actualmente recomendado de 30 ng/ml, por lo que de aplicar el mismo punto de corte, la prevalencia de insuficiencia de vitamina D sería aún mucho más elevada. De manera similar, Hummel y cols., en 62 pacientes con lesión medular de ambos sexos, encontraron una hipovitaminosis D en el 39% de los casos⁸, estableciendo el umbral de deficiencia en 75 nmol/L de 25HCC (que equivalen a 30 ng/ml) que es precisamente la cifra aceptada para establecer la insuficiencia de vitamina D en la actualidad¹³.

En nuestros estudio hemos aplicado este punto de corte, 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D que establece la insuficiencia de vitamina D a aquellos valores inferiores a 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D y la deficiencia a aquellos inferiores de 20 ng/ml. Estos puntos de corte, han sido sugeridos por varios autores¹⁴⁻¹⁷ y por la IOF en su documento de posición¹². Aceptando los mismos, se ha descrito en España una elevada prevalencia de hipovitaminosis D, tanto en la población general como en ancianos^{18,19} y más específicamente en diversas patologías²⁰⁻²².

Es conocido que niveles bajos de vitamina D favorecen el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario^{13,18}. En nuestros pacientes encontramos una correlación negativa o inversa entre los niveles de PTH y los de 25-hidroxivitamina D, que aún siendo estadísticamente significativa, consideramos débil ($r=0,262$). No todos los pacientes con bajos niveles de vitamina D tenían un hiperparatiroidismo secundario, lo que sugiere que existen otros factores que pueden condicionar su presentación.

Tabla 4. Prevalencia de normalidad, insuficiencia y deficiencia de vitamina D en pacientes con lesión medular, en función del sexo

		Normal (>30 ng/ml)	Insuficiencia (20-30 ng/ml)	Deficiencia (<20 ng/ml)	Total
Hombres	Número	4	6	17	27
	% del total	3,8	26,1	26,2	26
Mujeres	Número	12	17	48	77
	% del total	11,5	16,3	46,2	74
Total	Número	16	23	65	104
	% del total	15,4	22,1	62,5	100

Los pacientes tenían una función renal normal, estimada por la determinación de creatinina y urea séricas y los valores séricos de TSH también estaban dentro de la normalidad.

Los marcadores de remodelado se encontraban dentro de los límites establecidos como normales por nuestro laboratorio y que se muestran en la tabla 3. Cabría esperar una aumento de los marcadores de resorción, pues se ha descrito tanto en humanos como en animales un incremento de la destrucción ósea en la inmovilización²³⁻²⁵, que no hemos encontrado. Posiblemente ello se haya debido al largo tiempo de evolución de nuestros pacientes con lesión medular, pues el incremento de la resorción y la pérdida de la masa ósea se produce en las primeras semanas tras la lesión²⁶.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es haber efectuado la determinación de 25HCC por medio de iQL. Es bien sabido que el patrón de referencia para la medida de la vitamina D es la cromatografía líquida de alta presión (HPLC)²⁷, a la cual no tenemos acceso en nuestra Unidad. Otra limitación es haber efectuado exclusivamente un estudio descriptivo sin utilizar un grupo control con el que comparar los resultados, pero debe tenerse en cuenta que los niveles escogidos para establecer la insuficiencia y deficiencia ya están prácticamente consensuados (30 ng/ml y 20 ng/ml de 25HCC, respectivamente)^{11-15,17,20} así como el límite superior de PTH, que está establecido como normal en 88 ng/ml en nuestro laboratorio por medio de otros estudios²⁸⁻³¹. Por el contrario, una de las fortalezas del estudio radica en el tamaño muestral, de 108 pacientes con lesión medular, el más alto recogido en la literatura que hemos podido consultar sobre este tema.

En conclusión, una elevada proporción de pacientes con lesión medular crónica presentan unos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D que pueden considerarse como "insuficientes", por lo que creemos que es necesario generalizar el estudio de los niveles de vitamina D en estos pacientes, para detectar y corregir las deficiencias cuando se objetiven; aunque debemos plantearnos si los suplementos de vitamina D realmente reducen el riesgo de osteoporosis y de fractura, lo cual puede ser el objetivo de otros estudios.

Bibliografía

- Chua GT, Chan YC, Cheng SW. Vitamin D status and peripheral arterial disease: evidence so far. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:671-5.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.
- Boucher BJ, John WG, Noonan K. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1666.
- Jódar-Gimeno E, Muñoz-Torres M. Vitamin D hormone system and diabetes mellitus: lessons from selective activators of vitamin D receptor and diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2013;60:87-95.
- Cheung FS, Lovicu FJ, Reichardt JK. Current progress in using vitamin D and its analogs for cancer prevention and treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:811-37.
- Cutolo M. The challenges of using vitamin D in cancer prevention and prognosis. *Isr Med Assoc J* 2012;14:637-9.
- Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:161-78.
- Hummel K, Craven BC, Giangregorio L. Serum 25(OH)D, PTH and correlates of suboptimal 25(OH)D levels in persons with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2012;50:812-6.
- Bauman WA, Zhong YG, Schwartz E. Vitamin D deficiency in veterans with chronic spinal cord injury. *Metabolism* 1995;44:1612-6.
- Scharla S. Diagnosis of disorders of vitamin D-metabolism and osteomalacia. *Clin Lab* 2008;54:451-9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- 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.
- Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Rodríguez García M, Fernández Martín JL, Cannata Andía JB. Revisión del concepto de "suficiencia e insuficiencia" de vitamina D. *Nefrología* 2003;23 Suppl 2:73-7.
- Heaney RP. Optimal vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2009;24:755.
- Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24:1017-29.
- Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:26-32.

17. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
18. 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.
19. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jiménez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-7.
20. González-Molero I, Morcillo S, Valdés 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.
21. López-Robles C, Ríos-Fernández R, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Vitamin D deficiency in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus from the South of Spain. *Lupus* 2011;20:330-1.
22. Ríos Fernández R, Fernández Roldán C, Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N. Vitamin D deficiency in a cohort of patients with systemic scleroderma from the south of Spain. *J Rheumatol* 2010;37:1355.
23. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, Torrisi V, Lindner B, Mangiafico RA, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2248-53.
24. Wang PL, Meyer MM, Orloff SL, Anderson S. Bone resorption and "relative" immobilization hypercalcemia with prolonged continuous renal replacement therapy and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1110-4.
25. Yeh JK, Liu CC, Aloia JF. Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. *Am J Physiol* 1993;264(2 Pt 1):E182-9.
26. Kim CS, Maekawa Y, Fujita M, Sato N, Nishimuta M, Ishizaki Y, et al. Immobilization on the day 14th does not disrupts the basic diurnal rhythm of bone resorption. *J Gravit Physiol* 2000;7:P125-6.
27. Luque de Castro MD, Fernández-Romero JM, Ortiz-Boyer F, Quesada JM. Determination of vitamin D₃ metabolites: state-of-the-art and trends. *J Pharm Biomed Anal* 1999;20:1-17.
28. Sosa M, Jódar E, Arbelo E, Domínguez C, Saavedra P, Torres A, et al. Bone mass, bone turnover, vitamin D, and estrogen receptor gene polymorphisms in male to female transsexuals: effects of estrogenic treatment on bone metabolism of the male. *J Clin Densitom* 2003;6:297-304.
29. Sosa M, Jódar E, Saavedra P, Navarro MC, Gómez de Tejada MJ, Martín A, et al. Postmenopausal Canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. *Eur J Intern Med* 2008;19:51-6.
30. Del Carmen Navarro M, Saavedra P, Jódar E, de Tejada MJ, Mirallave A, Sosa M. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status; contribution of PTH, Vitamin D and body weight: The Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). *Clin Endocrinol* 2013;78:681-6.
31. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco M del V, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en estudiantes de Medicina en Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr* 2011;58:267-73.