

Valores de vitamina D en fracturas no consolidadas

LEANDRO A. SALCEDO ZUNINO, MARÍA DEL PILAR DÍAZ, FERNANDO VANOLI,
BERNARDO MURILLO, CHRISTIAN ALLENDE

Sanatorio Allende, Instituto Allende de Cirugía Reconstructiva de los Miembros, Córdoba

Recibido el 16-12-2015. Aceptado luego de la evaluación el 22-3-2016 • Dr. LEANDRO A. SALCEDO ZUNINO • Isalcedozunino@gmail.com

Resumen

Introducción: La falta de consolidación de una fractura es, en general, un fenómeno multifactorial. El objetivo de este estudio fue estimar los valores de referencia de vitamina D (25OHD3) en fracturas que no consolidaron, estudiar su asociación con la edad y su localización.

Materiales y Métodos: Estudio prospectivo, de observación y descriptivo en 29 pacientes con fracturas no consolidadas. Se determinaron las concentraciones séricas de vitamina D (25OHD3) junto con los estudios prequirúrgicos. Se calcularon modelos generalizados para estimar los efectos de la edad y la localización, y detectar grupos de pacientes con niveles inferiores al valor recomendado.

Resultados: El 68,9% de los pacientes tenía concentraciones séricas promedio de vitamina D inferiores al valor normal (30,0 ng/ml), que se asociaron inversamente con la edad, 40 años fue el punto de corte a partir del cual otras características, como la localización de la fractura (en huesos que afectan a los miembros inferiores), condicionan conjuntamente la falta de consolidación.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes cuya fractura no consolidó tenía deficiencia de vitamina D y este fenómeno es marcado a partir de los 40 años de edad. Es importante identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar este déficit en las primeras etapas del tratamiento de las fracturas, ya que el aporte de este micronutriente es un factor reconocido para disminuir el riesgo de falta de consolidación.

Palabras clave: Vitamina D; falta de consolidación; pseudoartrosis; déficit de vitamina D.

Nivel de Evidencia: IV

VITAMIN D LEVELS IN NON-UNION FRACTURES

Abstract

Introduction: Absence of bone union after a fracture is generally multifactorial phenomenon. The objective of this study was to determine reference vitamin D values (25OHD3) in non-unions, and to study their association with age and localization.

Methods: A prospective, observational and descriptive study was performed to evaluate 29 patients with non-union fractures. Serum vitamin D levels (25OHD3) were determined together with standard preoperative studies. Generalized models were used to estimate the effects of age and location, as well as to detect the group of patients with vitamin D levels lower than recommended.

Results: The 68.9% had serum levels of vitamin-D lower than the normal value (30 ng/mL), which was inversely associated with age, being the age of 40 the cutoff point from which other characteristics, such as location, conditioned simultaneously the non-union.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Conclusions: Most patients with a non-union fracture had vitamin D deficiency, and this phenomenon was more evident in patients >40 years. Prompt identification of patients with increased risk of presenting this deficiency is important, as treatment could reduce the incidence of fractures that evolve into a non-union.

Key words: Vitamin D; non-union; pseudoarthrosis; vitamin D deficiency

Level of Evidence: IV

Introducción

En diferentes estudios, se comunica que el 5-10% de los pacientes que sufren una fractura tiene algún problema en la consolidación ósea.¹⁻³ Para obtener la consolidación es necesario proporcionar un adecuado equilibrio entre factores mecánicos y factores biológicos (locales y sistémicos). En algunos casos, la causa de la falta de consolidación de una fractura está clara, y se relaciona con la inestabilidad ósea, la vascularización inadecuada o el pobre contacto entre los fragmentos óseos, que pueden predisponer a que no consoliden.⁴ Sin embargo, en algunos pacientes con fractura correctamente estabilizada y condiciones locales óptimas en el sitio de la fractura, no se logra la consolidación. Una red multifactorial o factores predisponentes sistémicos propios del paciente en tratamiento podrían explicar dicho fenómeno. La respuesta metabólica a la fractura implica factores endocrinos, interacciones bioquímicas de factores de crecimiento, proteínas morfogenéticas óseas, vitaminas, minerales y hormonas. El deterioro del valor de cualquiera de estos factores podría afectar la curación de las fracturas. Muchos trastornos endocrinos y metabólicos que influyen en estos factores están asociados con alteraciones en el metabolismo óseo.³⁻¹³

La vitamina D actúa en el metabolismo óseo y su déficit podría influir en la evolución de las fracturas hacia la falta de consolidación. Es una vitamina liposoluble que actúa como una hormona; favorece la cantidad y la calidad ósea, disminuyendo la reabsorción ósea inducida por la hormona paratiroidea y las citocinas, aumenta la formación de hueso cortical, disminuye la porosidad cortical, incrementa el número y la función de los osteoblastos al inducir factores de crecimiento óseo y la síntesis de proteínas de la matriz ósea. Además, aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas, ya que sostiene la vitalidad y la función de los osteocitos.¹⁴

Se ha reportado deficiencia de vitamina D en diferentes razas y grupos etarios; la hipovitaminosis D se ha detectado aun en cohortes jóvenes y saludables.¹⁴⁻¹⁸ La hipovitaminosis D, definida como bajas concentraciones circulantes de 25-hidroxivitamina D (25OHD), está ampliamente distribuida en el mundo y representa un problema de salud pública.¹⁷ Las clasificaciones del estado nutricional de vitamina D han variado en los últimos años; muchos expertos opinan que las concentraciones óptimas de 25OHD son de 30 ng/ml, por sus acciones tanto clásicas sobre el metabolismo mineral, como no clásicas sobre la salud ge-

neral.¹⁸ La prevalencia de hipovitaminosis D es alta en los pacientes con fractura por fragilidad, el sexo femenino, las personas de edad avanzada, postradas e institucionalizadas.^{19,20}

El objetivo de este trabajo fue analizar y delinear, en función de la edad y otras características, las concentraciones plasmáticas de vitamina D en pacientes sin consolidaciones, a los cuales se los trató con una correcta técnica de estabilización y que presentaban factores locales y un lecho fracturario adecuados. La hipótesis planteada es que las concentraciones séricas de vitamina D están disminuidas en estos casos, y que este hallazgo se asocia con la edad del paciente, y que puede corresponderse con la falta de consolidación de estas fracturas.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de observación, que incluyó a 35 pacientes sin consolidación de la fractura, evaluados entre 2012 y 2014. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, con madurez esquelética, fracturas abiertas o cerradas que no consolidaron, pese a una correcta técnica de estabilización, cruenta o incruenta, y buena biología local. Se consideró que no había consolidación cuando la fractura no consolidó en el lapso de tiempo esperado según el segmento óseo comprometido. Se excluyó a los pacientes con mala estabilización (insuficiencia de estabilidad mecánica, falta de contacto de los cabos óseos), insuficiencia biológica en el foco de fractura (pérdida o deterioro de cobertura de partes blandas), infección, insuficiencia renal, osteoporosis generalizada importante, glucocorticoides a largo plazo, terapia con bifosfonatos, diabéticos, fumadores y a aquellos con alguna alteración en el metabolismo fosfocálcico. Seis pacientes fueron excluidos durante el estudio (cuatro por pseudoartrosis infectada y dos tratados con bifosfonatos). La muestra final incluyó 29 pacientes (26 hombres y 3 mujeres), con una edad promedio de 38.2 años (\pm 15.25 años); se registraron el peso y la talla de todos los pacientes. El tiempo promedio desde la fractura hasta el momento de la toma de la muestra fue de 12.62 meses y los focos de falta de consolidación fueron: fémur (9 casos), húmero (5 casos), tibia (5 casos), escafoides (5 casos), cúbito (2 casos), radio (2 casos) y clavícula (uno). El tipo de pseudoartrosis se determinó según la clasificación de Weber en: oligotrófica, atrófica e hipertrófica.²¹ Los tipos de falta de consolidación fueron oligotrófico 52% (15 casos), atrófico 21% (6 casos) e hipertrófico 28%

(8 casos). La falta de consolidación se confirmó siempre por uno o más de los siguientes hallazgos: 1) movimiento a nivel del foco de fractura en el examen físico, 2) movimiento en el lugar de la lesión con maniobras de estrés bajo radioscopia; 3) ausencia de puentes óseos en 0 de 4 corticales en radiografías anteroposterior y lateral, y en los diferentes cortes tomográficos.

Una vez identificada la falta de consolidación ósea y antes de la intervención quirúrgica para la reducción y la osteosíntesis, se les solicitó a los pacientes junto con los estudios prequirúrgicos la determinación de las concentraciones séricas de vitamina D (25OHD3). Se empleó el método de quimioluminiscencia²² para medir la concentración plasmática. Se adoptaron como referencia (valores normales) promedios $\geq 30,0$ ng/ml.

A los fines de caracterizar el comportamiento de la vitamina D en función de determinadas variables del paciente, como edad, peso, ambas en escala continua, localización de la cirugía (cualitativa), cantidad de cirugías previas, entre otras, se categorizó la localización según si afectaba a los miembros inferiores o a los superiores. Así, las cirugías en escafoides, húmero, cúbito y radio fueron incluidas en una categoría, y aquellas en tibia y fémur, en otra.

Por otro lado, luego de describir la distribución conjunta entre la determinación de la vitamina D y la edad, así como de estimar su asociación, se estableció un punto de corte a los 40 años y se analizó el efecto de las otras covariables dentro de cada grupo de pacientes (<40 años y >40 años).

Dada la asimetría de la distribución de la vitamina D (Figura 1), se estimaron modelos generalizados (Rabe-Hesketh & Skrondal, 2008) con respuesta Gama, función de enlace Identidad y componente sistemático conteniendo, en una primera etapa, a las covariables en su escala original (modelos de regresión múltiple) y, luego, categorizadas (modelos con estructura factorial). Las pruebas de hipótesis respecto al valor de referencia 30 ng/ml también se efectuaron asumiendo la distribución anterior.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa Stata 14.0 (Statacorp LP. College Station, TX, EE.UU., 2015).

Resultados

En la Figura 1, se detalla la distribución de frecuencias de la vitamina D en la población estudiada, que muestra un patrón asimétrico no centrado en el valor de referencia adoptado.

Seis pacientes recibieron tratamiento ortopédico inicial por su fractura (20,6%), el resto había sido operado; de ellos, el 45% tenía una cirugía previa; el 27,5%, dos intervenciones previas y el 6,8%, cuatro operaciones. No hubo diferencia en la prevalencia de los tipos de falta de consolidación entre los grupos ($p = 0,733$); el tiempo promedio desde la fractura hasta la intervención y la determinación de la vitamina D fue de $15,9 \pm 16$ meses (rango de 2 a 79)

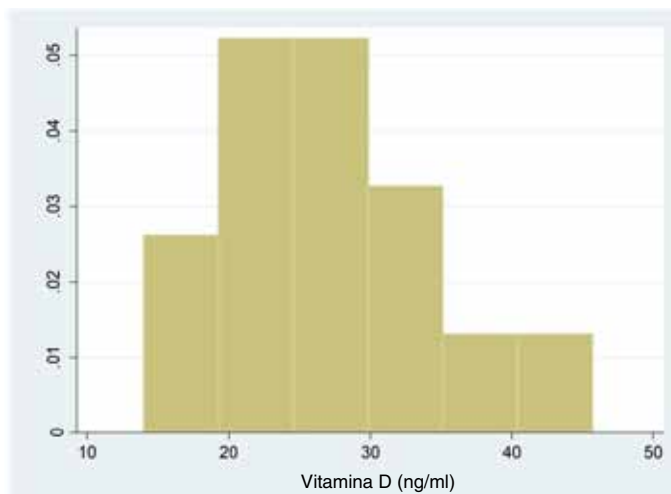


Figura 1. Distribución de frecuencias de la vitamina D en los pacientes estudiados.

y, en el subgrupo con déficit, estos valores promediaron $13,9 \pm 12,10$ meses ($p = 0,442$).

Los resultados de la estimación del modelo propuesto se muestran en la Tabla 1. La parte I presenta la estimación del efecto global de las covariables –edad, peso y localización de la cirugía (agrupadas en dos categorías)–, sólo la primera tuvo un efecto significativo negativo. Se observa que, en términos absolutos, a medida que aumenta la edad, decrecen los valores promedios de vitamina D. Cuando la cantidad de cirugías previas se incorporó al modelo, el efecto no fue significativo ($p = 0,39$).

Tabla 1. Valores estimados y errores estándar (EE) de los efectos de las covariables

I. Covariables	Coficiente	EE	p
Edad (años)	-0,294	0,077	<0,001**
Peso (kg)	-0,110	0,079	0,166
Localización†			
1 vs 0	2,253	2,421	0,352
II. Pacientes <40 años			
Edad (años)	0,361	0,259	0,163
Peso (kg)	-0,203	0,098	0,040*
Localización†			
1 vs 0	-0,917	3,600	0,864
III. Pacientes >40 años			
Edad (años)	-0,319	0,081	<0,001**
Peso (kg)	0,034	0,080	0,669
Localización†			
1 vs 0	5,754	2,361	0,015*

**Altamente significativo, *significativo, $\alpha = 0,05$.

†Categorizada en dos clases: 0 (tibia/fémur), 1 (escafoides, húmero, cúbito y radio). Referencia (baseline): Categoría 0.

En la Figura 2, se detalla la tendencia entre los valores de vitamina D y la edad. Se observan valores estables ($p = 0,163$, Tabla 1, parte II) de la respuesta (vitamina D) hasta aproximadamente los 40 años de edad; a partir de entonces, la asociación lineal entre ambas variables se torna inversa (negativa la relación lineal, $p < 0,001$). En la Tabla 1 (partes II y III), se muestran los valores estimados para los coeficientes lineales en cada grupo o estrato de edad; así, en pacientes >40 años, por cada año que aumenta la edad, el promedio de vitamina D decrece aproximadamente $0,32$ ng/ml.

Para comprender el efecto de los factores estudiados, se analizó su interacción en los cambios de los valores de la vitamina. Los resultados se presentan en la Tabla 2. En términos absolutos, los valores medios de vitamina D no difirieron ($p = 0,976$) en los dos grupos establecidos para la localización de las cirugías ($27,3 \pm 7,4$ y $27,4 \pm 8,6$ ng/ml, en las categorías 0 y 1, respectivamente), aunque sí respecto de la categoría de edad: $30,00 \pm 1,74$ (<40 años) y $22,28 \pm 1,86$ (>40 años, $p = 0,0094$). No obstante, dado el fuerte indicio de asociación con la edad, mostrado a partir de los valores medios, esos valores promedio se modificaron significativamente ($p = 0,015$) cuando esta es incorporada en la estratificación de los pacientes (Tabla 2).

A los fines de ilustrar las tendencias de la vitamina D y la edad, respecto a la localización, en la Figura 3, se muestran los diagramas de dispersión para cada categoría. Se observa marcadamente una asociación inversa entre la respuesta y la edad, sobre todo para la Categoría 0, esto es, cirugías no consolidadas en huesos que afectan miembros superiores, y cuando la edad del paciente supera los 40 años. En la categoría complemento, ambos valores son semejantes.

Los resultados anteriores ofrecen elementos objetivos acerca de la asociación y la dependencia entre los valores de vitamina D y la edad, y la localización de la cirugía

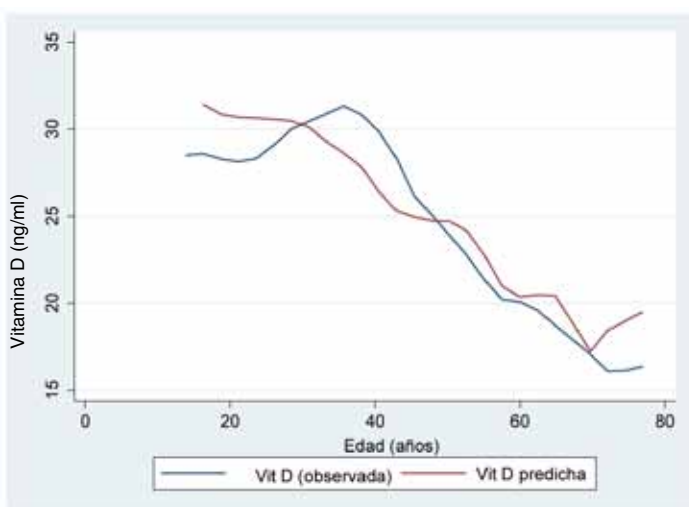
Tabla 2. Valores promedio y desviación estándar de vitamina D (ng/ml) de los pacientes estratificados según la edad y la localización de la cirugía no consolidada

Edad Localización	<40 años	>40 años
Categoría 0: escafoides/húmero/cúbito/radio	$31,07 \pm 5,39$	$19,76 \pm 4,42$
Categoría 1: fémur/tibia	$28,81 \pm 9,69$	$24,80 \pm 6,51$
Valor medio (ng/ml)	30,00	22,28
Intervalo de confianza 95%	[26,34-33,66]	[18,07-26,49]

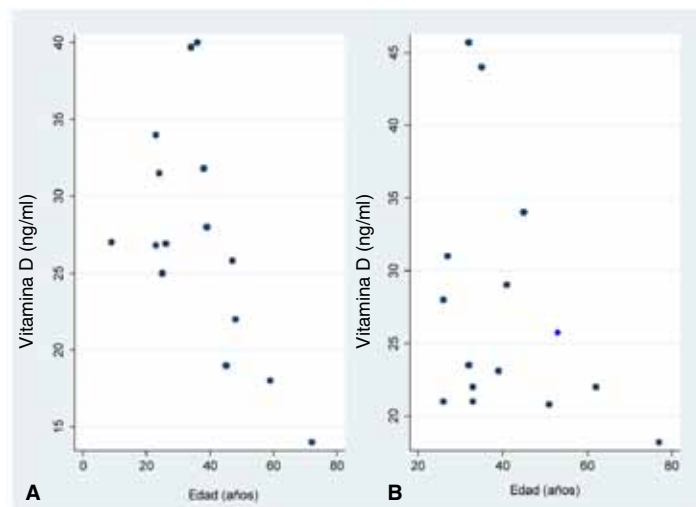
en pacientes con fracturas no consolidadas. Respecto a los valores que se recomiendan para este micronutriente, la muestra de pacientes estudiados tuvo un promedio de $27,34$ ng/ml [IC95% $24,34-30,34$], sin diferencia con el valor de referencia 30 ng/ml ($p = 0,08$). Sin embargo, al agrupar por rango de edad, los pacientes >40 años mostraron valores significativamente inferiores a esa referencia ($p = 0,0012$) (Tabla 2). Por último, cabe resaltar que 29 ng/ml correspondió al valor estimado del percentil 70 de la distribución de la respuesta (vitamina D).

Discusión

La vitamina D juega un papel esencial en la homeostasis del calcio, y el desarrollo y mantenimiento del metabolismo óseo.²³ Hay múltiples estudios que evalúan la importancia de la vitamina D en relación con el hueso, pero son escasos los que la relacionan al metabolismo del callo óseo fracturario. Ya en 1971, Del Sel consideraba la



▲ **Figura 2.** Valores de vitamina D observados y predichos, según el modelo generalizado Gama, versus la edad de los pacientes.



▲ **Figura 3.** Diagramas de dispersión entre vitamina D y edad, por categoría de localización de la cirugía no consolidada: A, Categoría 0 y B, Categoría 1.

importancia de dilucidar “cuales son aquellas afecciones óseas que por su etiología desconocida y por sus características deben ser consideradas como errores metabólicos, o dicho de otra manera, interesarse por su más probable base química. Las modificaciones físicas del hueso que tienen una expresión radiográfica, anatómicas e histológicas, también se traducen en modificaciones químicas y del mismo modo alteraciones químicas primitivas, tienen también su repercusión sobre aspectos físicos y morfológicos, estableciendo un círculo vicioso, cuyo punto de partida, a veces, es difícil de determinar”.²⁴

Las principales limitaciones de este trabajo son: la evaluación de casos de falta de consolidación de huesos largos y cortos, tratados en forma ortopédica y quirúrgica, lo cual podría alterar los resultados finales; el tamaño de la muestra y la ausencia de un grupo control (fracturas consolidadas).

El papel de la enfermedad ósea metabólica y las alteraciones endocrinas en pseudoartrosis no es ampliamente abordado en la bibliografía. Lancourt y Hochberg comunicaron resultados que conducen a afirmar que el hiperparatiroidismo se constituye en un factor causal de pseudoartrosis.²⁵ Brinker y cols. evaluaron una muestra de pacientes con anomalías metabólicas y endocrinas, y falta de consolidación, y mostraron que una gran proporción tenía deficiencia de vitamina D, y concentraciones bajas de calcio urinario y hormonas tiroideas; en este estudio, 21 de los 37 pacientes tenían deficiencia de vitamina D subtipo 25OH, tres de ellos también tenían deficiencia de vitamina D subtipo 1,25OH.²⁶

Avenell y cols., en una revisión sistemática y un meta-análisis de un grupo de hombres y mujeres >65 años, con osteoporosis senil o posmenopáusica, encontraron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de fractura de cadera en los pacientes tratados con una combinación de vitamina D y calcio, frente a placebo o a ninguna intervención.²⁷ Otro estudio demuestra que el seguimiento a siete años de mujeres >60 años con suplementos de calcio y vitamina D reduce un 29% la incidencia de nuevas fracturas de cadera.²⁸ Pourfeizi y cols. evaluaron a 62 pacientes <50 años con fractura mediodiáfisis de tibia, cerrada de trazo simple, tratados con enclavado endomedular. Ninguno tenía factores de riesgos locales o sistémicos. Luego de un seguimiento de 7.5 meses, 30 fracturas no habían consolidado. La prevalencia de déficit de vitamina D en estos pacientes fue del 60% comparada con el 30% en aquellos con una adecuada consolidación.²⁹

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre el aumento de la edad y el déficit de vitamina D (Tabla 1), comparable a la de otros estudios. En Europa, la prevalencia de déficit de esta vitamina en ancianos varía entre el 40% y el 90%, posiblemente esto esté relacionado con la dieta de cada región.^{30,31} En la Argentina, los adultos ambulatorios sanos de 65 años de las zonas norte, central y sur del país tenían porcentajes de deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml) del 52%, 64% y 87%, respectivamente; y niveles inadecuados (<30 ng/ml) del 82%,

90% y 98%, respectivamente.³² En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, aquellos con menores concentraciones de 25OHD eran los de menores ingresos, menor ingesta de alimentos ricos en vitamina D y con menos exposición solar.³³

La relación del descenso de los valores de vitamina D con el aumento de peso en <40 años también mostró una diferencia significativa (Tabla 1). Esto coincide con datos de otros autores.^{14,34} Wortsman y cols. compararon a sujetos con un índice de masa corporal >30 con otros de <25. Ante una exposición a rayos UV (UV-B), la concentración de 25OHD aumentó en ambos grupos, a las 24 horas, pero, en los obesos, el incremento fue la mitad que en los controles.³⁵

A pesar de la incidencia de hipovitaminosis D, la American Society of Endocrinology establece que no hay evidencia que justifique un estudio sistemático masivo de la población para buscar este déficit vitamínico, sino que este debería investigarse en los grupos de riesgo (Tabla 3).¹⁸

Tabla 3. Enfermedades y fármacos asociados a hipovitaminosis D

- Osteoporosis
- Síndromes de mala absorción: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis posradiación
- Enfermedad renal crónica
- Insuficiencia hepática
- Hiperparatiroidismo
- Fármacos: anticonvulsivantes, glucocorticoides, ketoconazol, colestiramina, algunos tratamientos para el sida
- Adultos mayores con antecedente de caídas o fracturas no traumáticas
- Obesidad (definida por índice de masa corporal >30 kg/m²)
- Enfermedades granulomatosas, linfomas
- Enfermedades neurológicas crónicas: parkinsonismos, esclerosis múltiple, etc.
- Cáncer
- Trasplantados

Conclusiones

En este estudio, el 68,9% de los pacientes sin consolidación tenía deficiencia de vitamina D, asociada a la mayor edad y al aumento de peso. El hecho de que ninguno presentara otra causa mecánica o biológica permite indagar acerca de la fuerte asociación de la deficiencia de este micronutriente con el fenómeno abordado.

Este estudio aporta elementos objetivos que facilitan la identificación de los grupos de riesgo que podrían fracasar en el proceso de la consolidación de las fracturas, y así implementar una suplementación vitamínica, avalada en la

bibliografía argentina por su bajo costo y riesgo nulo en el manejo de los pacientes con retraso de la consolidación e hipovitaminosis D;^{3,14} de esta manera, quizás se podría evitar el tratamiento quirúrgico en mucho de estos pacientes.

Bibliografía

1. Einhorn TA. Enhancement of fracture healing. *Instr Course Lect* 1996;45:401-16.
2. Praemer A, Furner S, Rice DP (eds). *Musculoskeletal conditions in the United States*. Park Ridge, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1992.
3. Sánchez A, Salerni H. Retardo de consolidación de fracturas. *Actual Osteol* 2015;11(1):47-56.
4. Brinker MR. Nonunions: evaluation and treatment. En: Browner BD, Levine AM, Jupiter JB, et al (eds). *Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003:507-604.
5. de Francisco AL. Medical therapy of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: old and new drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:2215-24.
6. Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O'Loughlin PD, Morris HA, Nordin BEC. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* 2002;31:626-30.
7. Need AG. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Clin Chim Acta* 2006;368:48-52.
8. Komnenou A, Karayannopoulou M, Polizopoulou ZS, Constantinidis TC, Dessiris A. Correlation of serum alkaline phosphatase activity with the healing process of long bone fractures in dogs. *Vet Clin Pathol* 2005;34:35-8.
9. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res* 2007;22:560-8.
10. Follak N, Kloting I, Merk H. Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:288-96.
11. Follak N, Kloting L, Wolf E, Merk H. Delayed remodeling in the early period of fracture healing in spontaneously diabetic BB/OK rats depending on the diabetic metabolic state. *Histol Histopathol* 2004;19:473-86.
12. Hughes MS, Kazmier P, Burd TA, Anglen J, Stoker AM, Kuroki K, et al. Enhanced fracture and soft-tissue healing by means of anabolic dietary supplementation. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:2386-94.
13. Day SM, DeHeer DH. Reversal of the detrimental effects of chronic protein malnutrition on long bone fracture healing. *J Orthop Trauma* 2001;15:47-53.
14. Sánchez A, Oliveri B. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013;50(2):140-56.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
16. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:531-7.
17. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
18. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, 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.
19. Sánchez A. Vitamina D. Actualización. *Rev Med Rosario* 2010;76:70-87.
20. Ocampo P, Fabre B. Déficit de vitamina D en pacientes hospitalizados. *Medicina (Buenos Aires)* 2015;75(3):142-6.
21. Weber BG, Cèch O. *Pseudarthrosis: pathophysiology, biomechanics, therapy, results*. Berne, Switzerland: Hans Huber Medical Publisher; 1976.
22. Fuentes AM, Fierro MF. Medición de 25-hidroxivitamina D sérica: comparación de dos inmunoensayos. *Rev Argent Endocrinol Metabol* 2010;47:11-7.
23. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007.
24. Del Sel JM. La investigación de los errores del metabolismo en Ortopedia y Traumatología. *Rev Ortop Traumatol Latino-Am* 1971;XVI(1):59-66.
25. Lancourt JE, Hochberg F. Delayed fracture healing in primary hyperparathyroidism. *Clin Orthop Relat Res* 1977;124:214-8.

26. Brinker MR, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma* 2007;21(8):557-70.
27. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD000227.
28. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83.
29. Pourfeizi HH, Tabriz A, Elmi A, Aslani H. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran* 2013;51(10):705-10.
30. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum 25OHD concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-10.
31. Gloth F, Gunberg C, Hollis B, Haddad JG, Tobin J. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274:1683-6.
32. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusioli E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:337-42.
33. Plantalech L, Fassi J, Pozzo M, Bagur A, Salerni H, Ercolano M, et al. Hypovitaminosis D in elderly people living in an overpopulated city: Buenos Aires. En: Starks TP (ed.) *Focus in Nutrition Research*, New York: Nova Science Publishers; 2006:149-63.
34. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008;57:183-91.
35. Wortsman J, Matsuoka L, Chen TC, Lu Z, Holick M. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.